

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller**

**Die veränderte funktionelle Konnektivität des Hippocampus während des
episodischen Gedächtnisabrufs bei Probanden mit leichter kognitiver
Störung: Eine kombinierte strukturelle und funktionelle MRT-Studie**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Bastian Magnus Bail
aus
Garmisch-Partenkirchen
Jahr
2009**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: **Prof. Dr. H. Hampel**

Mitberichterstatter: **Priv. Doz. Dr. Walter Koch**

**Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter:** **Dr. M. Ewers**
Dr. A. Bokde

Dekan: **Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,**
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: **15. 12. 2009**

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller**

**Die veränderte funktionelle Konnektivität des Hippocampus während des
episodischen Gedächtnisabrufs bei Probanden mit leichter kognitiver
Störung: Eine kombinierte strukturelle und funktionelle MRT-Studie**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Bastian Magnus Bail
aus
Garmisch-Partenkirchen
Jahr
2009**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: **Prof. Dr. H. Hampel**

Mitberichterstatter: **Priv. Doz. Dr. Walter Koch**

**Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter:** **Dr. M. Ewers**
Dr. A. Bokde

Dekan: **Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,**
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: **15. 12. 2009**

**Meine Doktorarbeit widme ich
dem gesamten medizinischen Personal,
das an der Erforschung und Heilung
von Krankheiten arbeitet.**

MENS SANA IN CORPORE SANO

1.	Einleitung	
1.1.	Geschichte der kognitiven Störung im Alter.....	1
1.2.	Mild Cognitive Impairment (MCI).....	4
1.2.1.	Herkunft und Bezeichnung.....	4
1.2.2.	Bedeutung.....	6
1.2.3.	Klinisches Bild.....	7
1.2.3.1.	Beeinträchtigung der Kognition.....	7
1.2.3.2.	Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten.....	7
1.3.	Ätiologie und Pathogenese.....	8
1.4.	Behandlungsarten.....	11
1.5.	Hippocampus als Maß der Diskonnektion.....	11
1.5.1.	Funktion des Hippocampus.....	11
1.5.2.	Topologie des Hippocampus.....	12
1.6.	Corticaler Metabolismus und Perfusion bei der MCI.....	13
1.7.	MRT- und fMRT-Befunde bei MCI und AD.....	14
1.8.	Hypothesen und Untersuchungsziele.....	16
1.8.1.	Hypothesen.....	16
1.8.2.	Untersuchungsziele.....	17
2.	Methoden	
2.1.	Patienten und Kontrollpersonen.....	18
2.2.	Untersuchungsmethoden.....	20
2.2.1.	MRT.....	20
2.2.1.1.	Methodische Grundlagen.....	20
2.2.1.2.	Untersuchung.....	24
2.2.2.	fMRT.....	24
2.2.2.1.	Methodische Grundlagen.....	24
2.2.2.2.	Untersuchung.....	26
2.2.3.	Psychometrische Testung.....	27

2.3.	Datenauswertung.....	29
2.3.1.	Vermessung des Hippocampus anhand der MRT.....	29
2.3.2.	Erstellung des fMRT Datensatzes.....	31
2.3.3.	Korrelation der MRT und fMRT.....	31
2.4.	Statistische Methode.....	32
3.	Ergebnisse	
3.1	Gruppenparameter.....	33
3.2.	Gehirnaktivierung während korrekter Erinnerung bei MCI- Patienten und Kontrollpatienten.....	34
3.3.	Funktionelle Konnektivität des Hippocampus zum Gesamtgehirn.....	38
3.3.1.	Funktionelle Konnektivität des Hippocampus bei HC.....	38
3.3.2.	Funktionelle Konnektivität des Hippocampus bei MCI.....	40
3.3.3.	Vergleich der Hippocampuskonnektivität bei HC und MCI.....	41
3.3.4.	Vergleich der Hippocampuskonnektivität bei HC und MCI mit der Kovariate Hippocampusvolumen.....	46
4.	Diskussion	
4.1.	Vergleich von Gehirnaktivität während des Gedächtnisabrufs zwischen MCI und HC.....	47
4.2.	Die veränderte Konnektivität des Hippocampus bei MCI.....	49
4.3.	Das Aktivierungsnetzwerk unter Einbeziehung des Hippocampusvolumens.....	51
4.4.	Verbindungen des Hippocampus nachgewiesen durch fMRT und klinische Anatomie.....	54
5.	Zusammenfassung.....	55

6.	Literaturverzeichnis.....	57
7.	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	70
8.	Verzeichnis der Abbildungen.....	71
9.	Verzeichnis der Tabellen.....	72
10.	Danksagung.....	73
11.	Lebenslauf.....	74

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Krankheitsbild „Mild Cognitive Impairment“ (MCI), einer Vorstufe der Alzheimer Demenz (AD), bei der sich im Alter durch pathologische Veränderungen im Gehirn Defizite des episodischen Gedächtnisses und anderer kognitiver Fähigkeiten entwickeln.

Hierbei ist schon seit längerem bekannt, dass der Hippocampus eine wichtige Position im Gesamtnetzwerk der Gedächtnisleistung bildet, aber nicht genau welche Rolle er spielt.

In der aktuellen Studie ist es gelungen anhand von Magnet-Resonanz-Tomographie und funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie strukturelle und funktionelle Befunde von MCI-Patienten und Kontrollpatienten (HC, healthy controls) zu kombinieren und dadurch Anatomie und Funktion des Gedächtnisnetzwerkes genauer zu verstehen. Im Folgenden werden zuerst die Grundlagen dieses Themenbereiches behandelt.

1.1. Geschichte der kognitiven Störung im Alter

Die ersten Beweise für die Beschäftigung des Menschen mit dem Verlust der geistigen Leistung im Alter finden sich schon im Altertum bei Solon um 500 v. Chr. (Karenberg et al. 2008). Nachdem sich viele weitere bedeutende Persönlichkeiten mit diesem Thema beschäftigten, wie z.B. auch Hippokrates, war einer der wichtigsten Schritte die Einführung des Begriffs der „senilen Demenz“ durch Galen von Pergamon (129 - 199 n. Chr.), der in seinem letzten Lebensjahrzehnt sein eigenes eingeschränktes geistiges Leistungsvermögen bemerkte und dieses beschrieb.

Erst 1793 befasste sich Cullen mit den Schriften Galens (Hermeneit 2006) und gebrauchte noch den Begriff Amentia (Abwesenheit von Geist) zur sprachlichen

Kennzeichnung dessen, was nach ihm weitgehend einheitlich Demenz - lateinisch für „Wahnsinn“ - genannt werden sollte. Er charakterisierte diese Krankheitsgattung als „Schwäche des urteilenden Verstandes, durch welche die Menschen die geordneten Beziehungen der Dinge untereinander entweder nicht wahrnehmen oder sich ihrer nicht erinnern“ (Kareberg et al. 2008).

Ab diesem Zeitpunkt beschäftigten sich immer größere Kreise mit dem Thema und konnten von den allgemeinen Fortschritten der Medizin in Fächern wie der Neuroanatomie, Pharmakologie und Diagnostik profitieren. Vorerst konzentrierte man sich auf die stark ausgeprägten Endstadien der kognitiven Störungen. So kam es 1907 durch Alois Alzheimer zur Beschreibung der Alzheimer Demenz (AD) und ab 1927 verstärkt zur Suche nach diagnostischen Möglichkeiten, um bestimmte Definitionen für diese Krankheitsbilder zu finden.

In der heutigen Zeit erreichen durch die Steigerung der Lebensqualität und die gute medizinischen Versorgung immer mehr Menschen ein höheres Alter und vergrößern so die Risikogruppe der Demenzpatienten. Inzwischen fallen 24% der deutschen Bevölkerung in die Gruppe der über 60-jährigen, das sind 19,8 Millionen Menschen. Eine Prognose des statistischen Bundesamtes Deutschlands von 2003 rechnet jedoch für 2050 bereits mit 27,6 Millionen Menschen in dieser Altersgruppe, was wiederum 37% der Bevölkerung entsprechen wird (Universität Bielefeld 2006).

Demenzen, vor allem vom Typ der AD treten alterskorreliert auf, wobei ein erhöhtes Alter mit einem höheren Risiko der Erkrankung an einer Demenz einhergeht (siehe Tabelle 1).

Tabelle1: Prävalenz der Demenz nach Altersgruppen (Kern et al. 2000)

Jahre	60-65	66-70	71-75	76-80	81-85	>85
Demenz %	1,0	1,4	4,1	4,7	13,0	21,6

Bezogen auf diese Altersabhängigkeit verwendeten schon 1949 Behringer und Mallison den Begriff „vorzeitiger Versagenszustand im Alter“ für Patienten im vierten bis sechsten Lebensjahrzehnt, die unter leichten Störungen des Intellekts und des Gedächtnisses, sowie einer neuroradiologisch feststellbaren Hirnatrophie litten, jedoch keine andere spezielle Diagnose zuließen (Zaudig et al. 1995).

Diese Versagenszustände beziehen sich vor allem auf höhere kortikale Funktionen, wie etwa die Gedächtnisleistung oder auch die Entscheidungs- und Sprachfähigkeit.

Ausgelöst wird dieser pathologische Prozess durch eine meist chronisch fortschreitende Erkrankung des Gehirns, die zu dessen Atrophie führt. Gründe hierfür sind Proteinablagerungen eines Amyloid- β -Peptides an Gehirnstrukturen und auch die Aggregation intrazellulärer Neurofibrillenbündel, wobei bei diesen Vorgängen noch kein direkter kausaler Zusammenhang gefunden wurde.

Anliegen der Mediziner ist es momentan, leichte kognitive Störungen bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Demenz frühzeitig, d. h. vor dem schweren Stadium der Demenz zu erkennen und schon vor dem Übergang in eine schwere Erkrankung behandeln zu können. Einige Studien zeigten anhand von MRT- und fMRT-Aufnahmen schon in diesem frühen Stadium Veränderungen in der Hippocampusregion des Gehirns der Patienten (Gomez-Isla et al. 1996, Peterson et al. 2000, Jack et al. 2000), wobei sowohl pathologische Aktivität als auch eine Atrophie der Region mit abfallender Leistung in Zusammenhang standen (Dickerson et al., 2005). Diesen Umstand wollen wir in unserer Studie genauer beleuchten.

Schon früh ergab sich hier das Problem, diejenigen mit einer tatsächlichen leichten kognitiven Störung von den Gesunden zu trennen, die einem dem normalen Alterungsprozess entsprechenden Rückgang der kognitiven Leistung unterlagen und gleichzeitig eine Abgrenzung von den schweren Fällen der Demenz ermöglichten, worauf in den folgenden Kapiteln eingegangen wird.

1.2. Mild Cognitive Impairment (MCI)

1.2.1. Herkunft und Bezeichnung

Die MCI, die im deutschen Sprachgebrauch auch als leichte kognitive Störung bezeichnet wird, soll in dieser Arbeit genauer beleuchtet werden, wobei sie wie oben bereits erwähnt durch Behringer und Mallison 1949 als eigenständiges Krankheitsbild bzw. Alzheimervorstufe erkannt wurde.

1962 prägte Kral den Begriff „benign senescent forgetfulness“ (Kral et al. 1962), also der gutartigen Altersvergesslichkeit, die er jedoch für einen normalen physiologisch ablaufenden Prozess hielt. Nachdem man allerdings den Gedanken verwarf hierbei von einem physiologischen Prozess auszugehen, ging man eher von einer leichten Form der Demenz aus, die jedoch noch nicht in höherem Maße das eigenständige Leben beeinflusse. Vertreter hiervon waren z.B. Gurland 1982 „limited Dementia“ (begrenzte Demenz) (Gurland et al. 1982), Huges „questionable dementia“ (fragliche Demenz) (Huges et al. 1982), Reisberg 1982 „mild cognitive decline“ (leichter kognitiver Verfall) (Reisberg et al. 1982) und Henderson und Huppert 1984 „mild dementia“ (leichte Demenz) (Henderson et al. 1984).

Im Jahre 1985 verwendete Weissman zum ersten Mal die Bezeichnung „Mild Cognitive Impairment“ (Leichte Kognitive Störung, LKS) für Patienten, die in dem neuropsychischen Screeningindex Mini-Mental-State-Examination (MMSE) einen Punktestand von 18 bis 23 von insgesamt 30 erreichten (Zaudig et al. 1995).

Neben der Einteilung des MMSE existieren auch Graduierungen, die sich z.B. nach Alter, Krankheitswert, Beeinträchtigung der Kognition, Alltagsaktivität und Verlauf richten.

Das heute aktuelle Konzept nach dem auch die in unserer Studie beteiligten Patienten getestet wurden, entspricht den Kriterien nach Peterson et al. 2001.

MCI bezeichnet damit ein Syndrom der Einbußen kognitiver Leistungsfähigkeit gegenüber Gleichaltrigen, ohne jedoch die Kriterien einer Demenz zu erfüllen. Die noch intakte Alltagskompetenz ist laut Peterson das wichtigste Entscheidungskriterium zur Abgrenzung von einer Demenz (siehe hierzu Tabelle 2).

Tabelle 2: Kriterien der MCI nach Peterson (Peterson et al. 2001)

subjektive Gedächtnisstörungen
Objektive Gedächtnisbeeinträchtigung anhand von psychometrischen Tests
Normale allgemeine kognitive Funktionen
Normale Alltagskompetenz
Keine Demenz

Anhand dieser Definition wird die Schwierigkeit einer Abgrenzung deutlich, da es nicht nur eine Grenze, sondern zwei zu definieren gilt. Auf der einen Seite dürfen nämlich die Gesunden und auf der anderen Seite die gänzlich an Demenz erkrankten Patienten nicht mit einbezogen werden.

Es gibt allerdings noch weitere Subtypen von MCI, die nicht unbedingt im Einklang miteinander stehen (Kainz et al., 2007):

„§ Amnestisches MCI: ist die häufigste und auch gebräuchlichste Bezeichnung für MCI. Sie besagt, dass ausschließlich die Gedächtnisfunktionen (Kurz- und Langzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis und autobiographisches Gedächtnis) gestört sind. Bei Patienten mit MCI ist das explizit episodische

Gedächtnis deutlich am häufigsten betroffen, zum Beispiel das Lernen und Wiedergeben einer Wörterliste.

§ MCI mit multiplen betroffenen Domänen: Diese Definition schließt verschiedene Arten von Hirnleistungsstörungen mit ein. Die Ausfälle gehen von Gedächtnisstörungen über Sprachstörungen bis hin zu Störungen der Raumwahrnehmung.

§ MCI ohne Ausfall der Gedächtnisfunktionen: Bei dieser Form finden sich vor allem geringe frontale Zeichen: soziale Auffälligkeiten, Verschlechterung der Aufmerksamkeit und gestörte exekutive Funktionen.“

1.2.2. Bedeutung

Der Übergang vom normalen geistigen Zustand zum Bestehen einer Demenz wird von der Wissenschaft als stufenweise übergehender Prozess eingeschätzt und wird heute als MCI bezeichnet.

Die MCI als Bezeichnung zwischen dem als kognitiv normal bezeichneten Zustand und dem krankhaften Zustand der Demenz hat also ihre wichtigste Funktion in der Früherkennung als Prädiktor.

Personen mit einer amnestischen MCI zeigen eine durchschnittliche jährliche Konversionsrate zu AD von 10-15% (Peterson et al. 1999, Peterson et al. 2000). Eine Studie der Mayo Klinik von 2006 belegte, dass mehr als 12% der über 70-jährigen an MCI erkrankt ist und Menschen mit MCI 3- bis 4-fach so oft eine Alzheimererkrankung entwickeln. In einigen Studien wurden sehr hohe Konversionsraten von Übergängen zur Demenz gefunden, die sich von im Mittelwert 15% pro Jahr (Lautenschlager, 2002) bis annähernd 50% (Collie et al. 2000) erstrecken.

Eine besonders hohe Konversionswahrscheinlichkeit bestand bei Patienten mit niedrigen Ergebnissen in der MMSE und schlechten Ergebnissen bei Spätabruf-Tests (Schmidtke et al. 2007). Allerdings zeigte auch ein Teil der MCI-Patienten eine Rückkehr zu normalen kognitiven Fähigkeiten (Kurz et al. 2004).

1.2.3. Klinisches Bild

1.2.3.1 Beeinträchtigung der Kognition

Die Beeinträchtigung bei der MCI beschränkt sich nicht nur auf das Kurz- und Langzeitgedächtnis der Patienten, sondern erfasst auch andere Bereiche der Kognition wie die Sprache, das Erkennen, die Ausführung von Willkürbewegungen, die räumliche Orientierung und die Raumverarbeitung und daraus resultierende komplexere Aufgaben wie das Rechnen. Hierbei herrscht jedoch noch kein einheitlicher Konsens unter Forschern, da einige sich nur auf des Gedächtnis beschränken wollen und andere wie z.B. Levy fordern, dass mindestens eine weitere kognitive Fähigkeit beeinträchtigt sein muss (Levy et al. 1994).

1.2.3.2. Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten

Dieser Operand ist an sich umstritten, da einige Forscher die Beeinträchtigung komplexer alltäglicher Funktionen als Einschlusskriterium betrachten wie z.B. Chertkow (Chertkow et al. 2002), andere wiederum dies schon als Zeichen der Demenz einstufen und es keinesfalls der MCI zuordnen würden wie z.B. Larrieu (Larrieu et al. 2002) oder Peterson (Peterson et al. 2001).

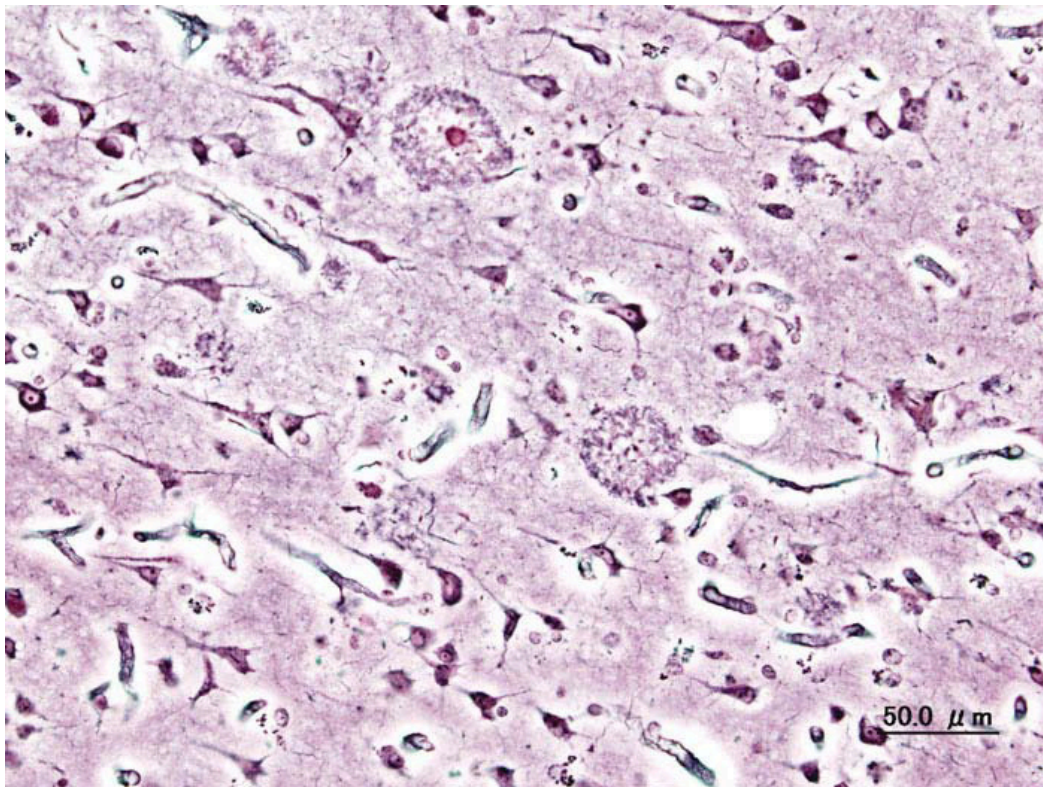
Für die Definition der Einschränkung der Alltagsaktivität fallen folgende Operanden ins Gewicht:

- Wie sind die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt?
- Wer nimmt die Beeinträchtigung der Alltagsaktivität wahr?
- Wie stark sind die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt?

Auch hier wird wieder auf die Beurteilung des Patienten selbst, eines objektiven Dritten, eines erfahrenen Klinikers, oder Skalen wie die IADL (Instrumental Activities of Daily Living) zurückgegriffen. Weiterhin zeigten Untersuchungen, dass 50% der MCI-Patienten unter Depression, Reizbarkeit und Angstzuständen, sowie 30% an Ruhelosigkeit oder auch an Apathie leiden (Förstl et al. 2007).

1.3. Ätiologie und Pathogenese

Ursächlich für die Entstehung von Alzheimer und seiner Vorstufe der MCI wird heute morphologisch vor allem die Bildung von senilen Plaques und fibrillären Ablagerungen angesehen, die jedoch auch bei gesunden Individuen gefunden werden können. Diese Plaque besteht im Wesentlichen aus Proteinablagerungen, einem Amyloid- β -Peptid, das von einem auf Chromosom 21 kodierten Enzym produziert wird (Kang et al. 1987). Die intrazellulären Neurofibrillenbündel bestehen aus Tau-Proteinen, die zu Fibrillen aggregieren können, sobald sie hyperphosphoryliert werden. Bisher gilt es als ungeklärt ob diese Tau-Phosphorylierung primär ursächlich ist oder sekundär zur Krankheit hinzukommt.



Während des Krankheitsverlaufes nimmt die Gehirnmasse durch das Absterben von Neuronen also ab, es kommt zu einer Atrophie, die vor allem in den transentorinalen hippocampalen Gehirnregionen beginnt (Peterson et al. 2000, Gomez-Isla et al. 1996, Jack et al. 2000) weshalb sich die vorliegende Studie speziell mit der Analyse dieser Region befasst.

Zusätzlich wird im Laufe der Krankheit der Botenstoff Acetylcholin nicht mehr in ausreichenden Mengen produziert, u.a. durch Verminderung des im Nucleus basalis Meynert vorkommenden Enzyms Cholinacetyltransferase, das die Zusammensetzung von Acetyl-CoA und Cholin katalysiert, was zu einer allgemeinen Leistungsschwächung des Gehirns führt.

All diese Geschehnisse sind auch bereits bei MCI-Patienten beobachtet worden. Weiterhin zeigen sich auch andere Ursachen der MCI, wie z.B. (Mayoclinic 2006):

- Neurodegeneration: Der Untergang von Gehirnzellen wie Alzheimer, Demenz oder frontotemporaler Demenz
- Vasculäre Erkrankungen: Zellschädigung und Zelltod durch Unterversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen
- Psychiatrisch: Spezielle psychische Probleme die das Gedächtnis, die Konzentration und die Stimmung beeinflussen können wie Depressionen
- Trauma: Kopfverletzungen die die Gehirnfunktion beeinflussen können.

Hierzu kommen noch einige Risikofaktoren, die sich ebenfalls im Wesentlichen mit denen des Alzheimer überschneiden (Mayoclinic 2006):

- Genetisch: Veränderungen des Apolipoproteins (APOE) E4, das mit der Alzheimererkrankung in Verbindung gebracht wird.
- Abnormal hohe oder niedrige Blutdruckwerte
- Niedrige körperliche, mentale und soziale Aktivität
- Depressionen
- Niedriger Bildungsgrad

Schließlich äußert sich die MCI durch mehrere Symptome (Mayoclinic 2006):

- Gedächtnisdefizite, die auch von anderen bemerkt werden, wie das Vergessen von Verabredungen etc., sobald sich dies zur Gewohnheit entwickelt.
- Im Allgemeinen ein normales Urteilsvermögen und Alltagstauglichkeit
- Reduzierte Leistung bei Gedächtnistests im Vergleich zu Personen des selben Alters
- Keine Demenz

1.4. Behandlungsarten

Das Hauptziel der Behandlung der MCI ist die Prävention vor dem Fortschreiten zu einer AD, daher versucht man die therapeutischen Behandlungsmethoden der AD auf die MCI anzuwenden (Peterson et al. 2003). Therapeutische Ansätze, die momentan über verschiedene Zeiträume getestet werden, sind Acetylcholinesteraseinhibitoren, wie z.B. Donepezil oder Rivastigmin (Berlit 2006), Ibuprofen (Müller 2007), Antioxidantien, Antiinflammatorien, Glutamatrezeptormodulatoren und Nootropika. Ziel ist hier die Verhinderung der Bildung der Plaque, also des Amyloid- β -Peptides durch dessen spezifisches Enzym, bzw. deren Abbau, wodurch eine fortschreitende Degeneration von Gehirnzellen zumindest verlangsamt werden soll.

1.5. Hippocampus als Maß der Diskonnektion

1.5.1. Funktion des Hippocampus

Der Hippocampus und andere mit ihm in Verbindung stehende Strukturen des limbischen Systems haben große Bedeutung für das Lern- und Gedächtnissystem. Verhaltensuntersuchungen an Menschen und Tieren haben gezeigt, dass diese nach Läsionen der hippokampalen Strukturen trotz des Verlusts der Möglichkeit neue Informationen zu speichern, bereits seit längerem gespeicherte Informationen abrufen können.

Dies legt nahe, dass der Hippocampus sowohl für das anterograde Gedächtnis, als auch das retrograde Gedächtnis innerhalb eines kurzen Zeitintervalls eine Schlüsselposition einnimmt. Untersuchungen hierzu haben gezeigt, dass Hippocampusresektionen praktisch einen zeitlichen Stillstand hervorrufen, da keine neuen „Erinnerungen“ gespeichert werden können (Scoville et al. 1957).

Außerdem hat der Hippocampus für die räumliche Orientierung große Bedeutung, was sich z.B. daran zeigte, dass in einer Studie Londoner Taxifahrer voluminösere Hippocampi besaßen als Vergleichspersonen (Markowitsch 2002), oder, dass Ratten nach Hippocampusentfernung keine Labyrinthgänge mehr erlernen konnten (Scoville et al. 1957).

Anatomisch betrachtet bekommt der Hippocampus direkte Afferenzen aus dem Septum über den Fornix, aus der Area entorhinalis über den Tractus perforans, die primär im Stratum moleculare enden und ihre Informationen an die Pyramidenzellen weitergeben. Hier zeigt sich das Phänomen der Langzeitpotenzierung, die nach einer ersten Reizung der Pyramidenzellen selbst noch Wochen danach bei einer zweiten Reizung zu einer gesteigerten Reizantwort führt und besonders wichtig für die Gedächtnisfunktion des Hippocampus ist.

Efferente Fasern geben Informationen über den Fornix weiter an den Corpus mamillare, den Tractus mamillotegmentalis, den Pedunculus mamillare, das limbische System und das Septum. Außerdem sind auch die Hippocampi beider Seiten über Kommissurenbahnen miteinander verbunden (Schneider et al. 2007).

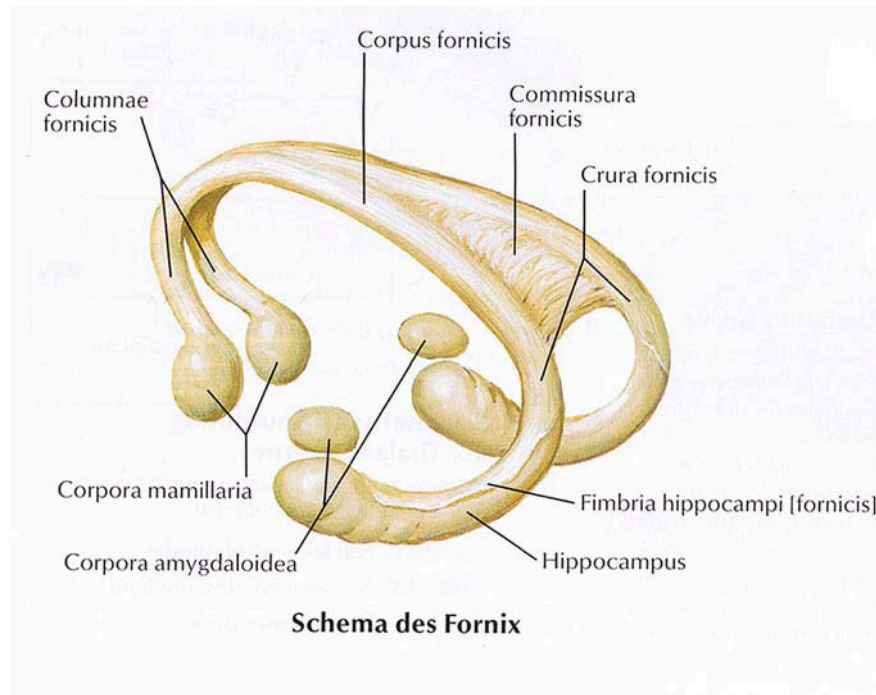
1.5.2. Topologie des Hippocampus

Als Teil des Archikortex liegt der Hippocampus bihemisphärisch in der medialen Wand und am Boden des Cornu inferius des Ventriculus lateralis. Zu ihm gehören der Gyrus dentatus und der mediale Teil des Gyrus parahippocampalis. Dieser setzt sich unter dem Splenium corporalis callosi in den Gyrus fasciolaris fort und zieht nach dorsal auf das Corpus callosum. Seine dorsale Begrenzung findet der Hippocampus unter dem Rostrum corporis callosi. Retrokommissural grenzt er lateral im Gyrus parahippocampalis an die

periarchikortikalen Gebiete des Presubiculum. Lateral des Hippocampus setzen sich isokortikale Gebiete des Temporallappens fort.

Abbildung 2: Hippocampustopographie

(Netter 2000)



1.6. Cortical Metabolismus und Perfusion bei der MCI

Ähnlich wie in unserer Studie wurde schon früher versucht zu zeigen, dass es regionsspezifische Leistungsabfälle des Gehirns bei der AD und deren frühen Formen gibt, allerdings nicht wie in unserem Fall der fMRT, sondern mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET), die den Glucosemetabolismus bildlich festhalten kann.

So zeigten sich nach Haxby vor allem schon ein Jahr vor dem Stadium der AD - also der MCI - starke Asymmetrien zwischen den Hemisphären, die sich bei primär linkshemisphärischer metabolischer Beeinträchtigung in sprachlichen Defiziten, und bei rechtshemisphärischer Beeinträchtigung in Problemen des konstruktiven Denkens niederschlugen (Haxby et al. 1990). Außerdem wiesen

diese Asymmetrien nicht nur auf Entkopplungen zwischen den Hemisphären, sondern auch innerhalb der Hemisphären hin.

Des Weiteren zeigten sich im Verlauf der AD eine verminderte kortikale Glukoseaufnahme im Bereich von temporalen und parietalen Regionen, denen frontale Gebiete und schließlich primär motorische und sensorische Gebiete folgen (Ibanez et al. 1998, Mielke et al. 1998, Kumar et al. 1991).

Dies zeigt uns, dass anhand von gewonnenen strukturellen MRT-, fMRT- oder auch PET-Bildern schon in vivo Rückschlüsse auf das Krankheitsbild getroffen werden können.

1.7. MRT- und fMRT-Befunde bei MCI und AD

In zunehmendem Maße wird heute von Forschungsgruppen die Technik der MRT und inzwischen auch der fMRT zur Erforschung und weiterführenden Diagnostik der AD, wie auch von deren Vorstufe der MCI herangezogen. Diese Methoden erscheinen sehr zuverlässig und ein großes Potential für die Zukunft aufzuweisen, aufgrund der Erkenntnis, dass die Krankheit in der Atrophie von Gehirnstrukturen, vor allem des Hippocampus begründet ist, und die MRT hervorragend zur Weichteildarstellung geeignet ist, ohne dass dabei radioaktive Indikatorsubstanzen notwendig sind, wie z.B. bei der PET. Wie schon erwähnt konnten einige Studien bereits im frühen Stadium der MCI Veränderungen in der Hippocampusregion des Gehirns nachweisen (Gomez-Isla et al. 1996, Peterson et al. 2000, Jack et al. 2000), wobei zu dem Verlust an Volumen noch eine pathologisch veränderte Aktivität der Region anhand der fMRT erkennbar wurde, die mit einem Abfall der Gedächtnisleistung assoziiert war (Dickerson et al. 2004, Dickerson et al. 2005).

Die Hippocampusvolumetrie stellt damit einen potentiellen Biomarker für die Diagnostik der Entwicklung einer AD dar (Kantarci et al. 2003, Dickerson et al. 2004).

Andere Studien ergaben zusätzlich, dass nicht Volumen und Hippocampusaktivität allein, sondern vor allem seine Position und Konnektivität im Gedächtnisnetzwerk und die Aktivierung anderer Gehirnregionen eine ausschlaggebende Rolle spielen (Aggleton et al. 2006, Tulving et al. 1999).

Dabei zeigte sich z.B. bei MCI eine Verminderung der Nervenverbindungen des Hippocampus und des posterioren cingulären Kortex mit dem Restgehirn. Dies wurde ebenfalls bei AD festgestellt, sowie funktionelle Konnektivitätsstörungen des Hippocampus mit dem posterioren cingulären Kortex selbst (Zhou et al. 2008).

Eine weitere Veränderung bei MCI fand Bokde bei der Gedächtnisleistung der Gesichtswiedererkennung, wobei sich im Vergleich zu Kontrollpatienten Unterschiede in der funktioneller Konnektivität des mittleren rechten Gyrus fusiforme zum visuellen Kortex und zu medialen frontalen Regionen ergaben (Bokde et al. 2006).

Hier setzt das Konzept der funktionellen Konnektivität an, das in der vorliegenden Studie genutzt wird. Funktionelle Konnektivität auf der Ebene funktionaler Bildgebung von gemessener Gehirnaktivität beschreibt den Zusammenhang der Aktivitätsunterschiede zwischen verschiedenen Gehirnregionen; es ist ein korrelatives Maß und lässt daher keine direkten Rückschlüsse auf kausale Wechselbeziehungen zwischen verschiedenen Gehirnregionen zu.

Dies darf nicht mit effektiver Konnektivität verwechselt werden. Bei dieser ist bereits eine Art Modell gegenseitiger Einflussfaktoren der Strukturen bekannt oder wird zumindest angenommen und es kann hierbei sozusagen die Verbindungsstärke gemessen werden (Friston 1995). Die Untersuchung der effektiven Konnektivität ist allerdings auf a priori hypothetisierte Netzwerke

beschränkt. In der vorliegenden Arbeit jedoch war ein Hauptziel zu untersuchen, welchen Gehirnregionen in Korrelation mit der Hippocampusaktivität eine unterschiedliche Aktivierung bei MCI im Vergleich zu HC zeigen. Daher wurde hier der Gruppenunterschied anhand der funktionellen Hippocampus-konnektivität untersucht.

1.8. Hypothesen und Untersuchungsziele

1.8.1. Hypothesen

Aus bisherigen Studien geht hervor, dass sich bei MCI und später noch gravierender bei AD das Volumen der grauen Substanz des Hippocampus und seine Aktivität verringern (Chetelat et al. 2002, Dickerson et al. 2004, Dickerson et al. 2005, Jack et al. 1999), was für die Gedächtnisfunktion des Hippocampus und die gemeinsame Koaktivierung anderer Gehirnzentren von Bedeutung ist (Tulving et al. 1999, Aggleton et al. 2006).

Weiterhin zeigen Befunde aus fMRT Studien, dass Veränderungen in der Konnektivität zwischen Gehirnregionen zu einer pathologischen Gedächtnisfunktion führen (Buchel et al. 1999, Bokde et al. 2006).

Schon Daten aus früheren PET- und fMRT-Studien deuteten auf eine Beteiligung des präfrontalen Kortex, des Hippocampus, des Gyrus cingulatus, des parieto-occipitalen Kortex und des Kleinhirns an dem Kodieren und Speichern von Daten des episodischen Gedächtnisses hin (Cabeza et al. 2000, Desgranges et al. 1998).

Die Unterschiede der Hippocampusaktivität und die Volumenabnahme führen nun zu veränderten Verbindungsabläufen mit diesen funktionellen Gehirnzentren mit denen der Hippocampus im Gedächtnisnetzwerk des Gehirns in Verbindung steht, woraus sich maßgebliche Unterschiede in der Aktivierung

bzw. Deaktivierung dieser Gehirnregionen zwischen Patienten mit MCI und gesunden Kontrollpersonen ergeben.

Die zu überprüfende Hypothese und Ziel der Arbeit ist folglich die Untersuchung der funktionellen Konnektivität zwischen Hippocampus und Restgehirn. Darüber hinaus soll analysiert werden, ob die Defizite der hippokampalen funktionellen Konnektivität bei MCI vom Hippocampusvolumen beeinflusst werden.

1.8.2. Untersuchungsziele

Wie gerade beschrieben ist der Hippocampus eine der ersten Strukturen des Gehirns, der strukturelle Veränderungen bei MCI aufweist und mit den pathologischen Vorgängen bei Gedächtnisverlust in Verbindung steht.

Die Untersuchung ist darauf ausgelegt die spezifischen strukturellen und funktionellen Veränderungsmuster in der Aktivität der an der Gedächtnisfunktion beteiligten Gehirnzentren bei gesunden Kontrollpersonen und MCI Patienten aufzuzeigen und daraus Rückschlüsse auf den pathologischen Prozess bzw. Veränderungen des Ablaufes der Gedächtnisbildung zu erhalten, die bei MCI eine noch übergangsweise Teilfunktion ermöglichen:

1. Untersuchung der Aktivität des Hippocampus und des Gesamtgehirnes im Vergleich zwischen MCI und HC
2. Einfluss der Konnektivität des Hippocampus mit anderen Gehirnarealen auf die Aktivität dieser Regionen im Vergleich zwischen MCI und HC
3. Korrelation der Aktivierungsmuster von MCI und HC unter Einbeziehung der unterschiedlichen Hippocampusaktivität und des Kofaktors Hippocampusvolumen

2. Methoden

2.1. Patienten und Kontrollpersonen

Insgesamt wurden 8 Patienten (3 Frauen, 5 Männer) mit der klinischen Diagnose MCI und 10 gleichaltrige gesunde Patienten (7 Frauen, 3 Männer) untersucht.

Die MCI Gruppe setzt sich aus 7 amnestischen und einem non-amnestischen MCI Patienten zusammen. Die Routinedatenerhebungen der MCI Patienten schlossen die neurophysiologische Untersuchungen nach der CERAD-Reihe (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, Welsh et al. 1994) (siehe Tabelle 3), subjektiver Gedächtnisbeschwerden, normale Befähigung zu Alltagsaktivitäten und eine erwiesene kognitive Fähigkeit ein.

Tabelle 3: Leistung der HC- und MCI-Patienten im CERAD-Test

Gruppe	Lernen	Wieder holen	Erinnerung	Wort- flüssigkeit	Benenn- -ung	Figuren Abbildung
HC	22.4 (1.3)	8.3 (0.8)	9.9 (0.6)	23.5 (1.8)	14.8 (0.2)	10.8 (0.3)
MCI	17.5 (1.4)*	3.9 (0.8)*	7.6 (0.7)*	17.7 (2)	14.1* (0.2)	10 (0.4)

Standartabweichung in Klammern

*MCI < HC mit $p < 0.05$

Zusätzlich wurden die Patienten anhand von Röntgenaufnahmen, Elektrokardiogramm (EKG), Elektroenzephalogramm (EEG) und Labortest bzgl. Blutbild, Senkungsgeschwindigkeit, Elektrolyte, Glucose, Harnstoffwerte, Kreatinin, leberassoziierte Enzyme, Cholesterin, High Density Lipoprotein (HDL), Triglyceride, Antikörper, rheumatische Faktoren, Venereal Disease

Research Laboratory (VDRL), Humanes Immundefizienz Virus (HIV), Serum B12, Folsäure, Schilddrüsenfunktion und Urintests untersucht.

Bei allen Patienten wurden MRT- und fMRT-Scans in zeitlich kurzem Abstand für unsere Versuchsaufstellung durchgeführt. Von allen Patienten und Kontrollpersonen, bzw. deren gesetzlichen Vertretern, wurde nach Aufklärung über Sinn und Zweck der Studie eine Einwilligung zur Teilnahme unterschrieben. Das Einverständnis der Ethikkommission für die Studie lag vor. Genauere Daten zu den Subgruppen der Patienten und Kontrollpersonen sind in folgender Tabelle Nr. 4 aufgegliedert.

Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Patienten und Kontrollpersonen

	Gruppen- größe	Alter Mittelwert	MMSE Mittelwert	Geschlechter (W/M)
Kontrollen (HC)	10	65.6	29.8	7/3
Patienten (MCI)	8	65.63	28	3/5

MMSE = Mini-mental-state-examination

W = Weiblich

M = Männlich

2.2. Untersuchungsmethoden

2.2.1. MRT

2.2.1.1. Methodische Grundlagen

Bereits 1946 beschrieben Bloch und Purcell unabhängig das Phänomen der Magnetresonanz, wofür sie 1952 mit dem Nobelpreis geehrt wurden.

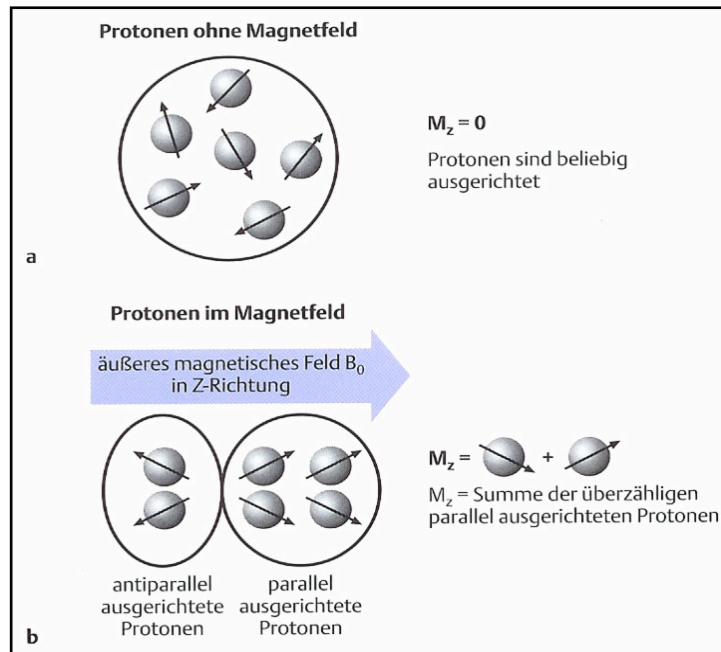
Das 1975 von Ernst erdachte Verfahren der Benutzung von Gradientenfeldern zur Phasen- und Frequenzcodierung des Signals und deren Umwandlung über eine Fouriertransformation in ein 3D Bild, fand 1980 das erste Mal durch Edelstein Anwendung und konnte von dem Bereich einiger Minuten pro Schnittbild bis heute im Bereich weniger Sekunden verbessert werden. Heutzutage findet auch das Verfahren des Echo-Planar-Imaging (EPI) Anwendung, das nur noch einige Millisekunden benötigt (Teipel 2000).

Da der menschliche Körper zu über 60% aus Wasser besteht und Wasserstoff, also zwei von drei Atomen, für die kernmagnetische Resonanz sehr empfindlich ist, ist es das optimale Element für die Magnetresonanztomographie (Uhlenbrock et al. 2006).

Der Atomkern des Wasserstoffmoleküls verfügt über eine positive Ladung, dem Proton, welches um die eigene Achse rotiert. Diese als Kernspin bezeichnete Bewegung induziert durch die elektrische Ladung ein magnetisches Feld μ . Dieses gibt uns die Möglichkeit, dass nun ein von außen geschaffenes Magnetfeld, bei üblichen Kernspintomographen 0,3 bis 1,5 Tesla, die Protonen dazu zwingt sich parallel oder antiparallel zu unserem artifiziellen Feld auszurichten. Da in der Summe die parallel ausgerichteten die antiparallel ausgerichteten Protonen übertreffen, kommt es zu einer Summenmagnetisierung in Z-Richtung, man spricht von einer Längsmagnetisierung M_z (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Protonen im Magnetfeld 1

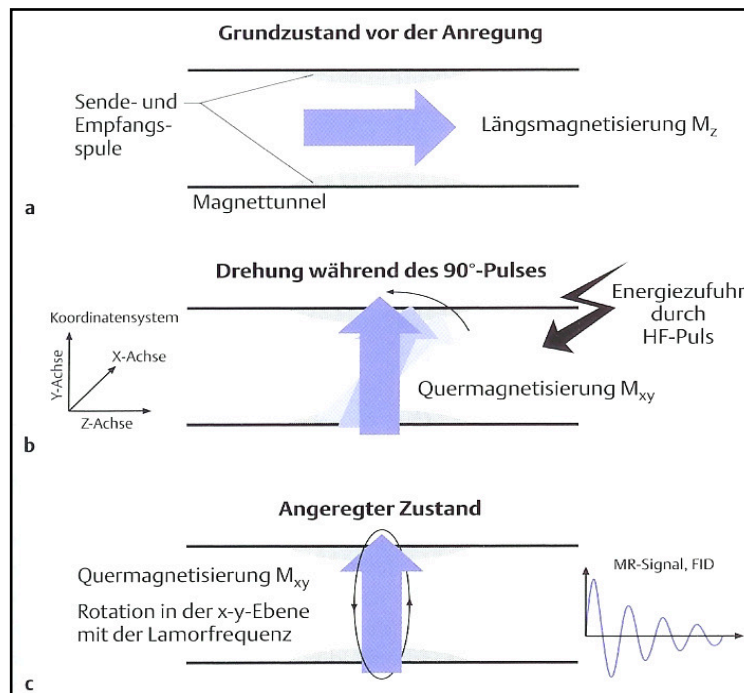
(Uhlenbrock et al. 2006)



M_z = Längsmagnetisierung

Abbildung 4: Protonen im Magnetfeld 2

(Uhlenbrock et al. 2006)



Durch einen Hochfrequenzimpuls mit der passenden Resonanzfrequenz ω_0 (Larmor-Frequenz) ist es möglich eine Anregung zu erzeugen, die die Längsmagnetisierung M_z in die Querrichtung M_{xy} (siehe Abbildung 4) dreht. Die angeregten Protonen sind nun um 90° aus der Z-Richtung in die X-Y-Richtung gedreht und rotieren mit der Larmor-Frequenz in einer Präzisions-/ Kreiselbewegung um die Z-Achse. Die durch M_{xy} induzierte elektrische Spannung, auch Free Induction Decay (FID) genannt, enthält wichtige Informationen zur Bildberechnung.

Das eigentliche Signal durch das ein 3D Bild entsteht, ist die Energie, die bei der Relaxation abgegeben wird, wenn sich die Protonen vom angeregten Zustand in ihren Ruhezustand begeben. Für die Auswertung dieser Relaxation gibt es zwei Mechanismen.

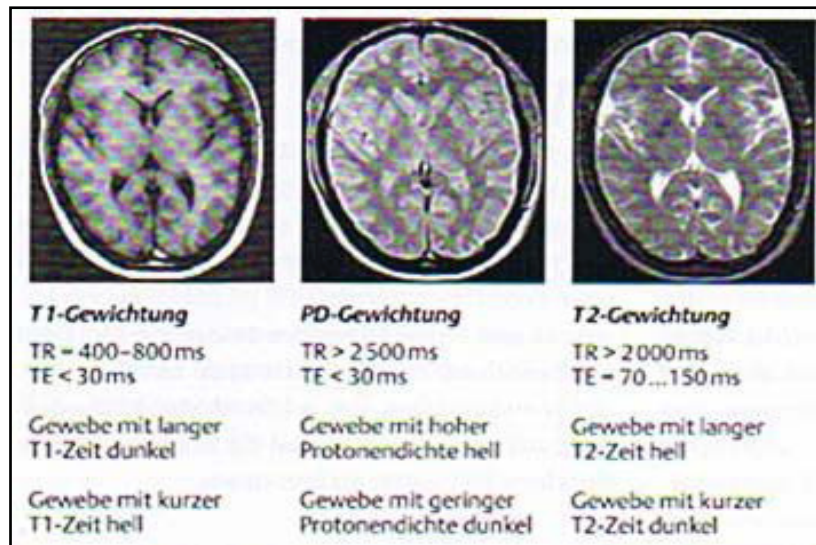
Die erste ist die Längsrelaxation oder auch T1-Zeit, die den Zeitraum beschreibt, den die Protonen brauchen um sich nach der Anregung wieder in feldparalleler Richtung/ Längsrichtung des Magnetfeldes auszurichten. Das entstehende Bild wird als T1-gewichtet bezeichnet und wird durch das Messen zwischen zwei Auslenkungen - der Repetitionszeit (TR) - erhalten.

Das zweite ist die Querrelaxation, bzw. T2-Zeit, die primär den Abfall des Summensignals M_{xy} der Magnetisierung beschreibt. Dies kommt dadurch zustande, dass die Protonen in ihrer Präzisionsbewegung von Nachbarmolekülen und Protonen gestört werden, dadurch eine Dephasierung von M_{xy} und FID eintritt und deren Werte exponentiell abfallen. Die T2-gewichteten Bilder werden in der Zeit zwischen Auslenkung und Signalmessung - der Echozeit (TE) - gemessen.

Durch diese beiden Techniken können also unterschiedliche Sequenzen zur Charakterisierung des Gewebes entstehen (siehe Abbildung 5), die Auflösungen von $<1\text{mm}$ in 3D ermöglichen.

Abbildung 5: Messparameter

(Uhlenbrock et al. 2006)



PD= Protonendichte

TR= Repetitionszeit

TE= Echozeit

Dadurch, dass die Resonanzfrequenz von der Stärke des Magnetfeldes abhängig ist und durch zusätzliche Magnetfeldgradienten während der Messung ortsabhängige Frequenz- und Phasenunterschiede erzeugt werden, kann durch eine Fouriertransformation eine Ortsbestimmung möglich gemacht werden. Um eine mögliche Schädigung des Organismus durch starke statische oder rasch wechselnde magnetische Felder auszuschließen, wurden inzwischen viele Tests in vivo am Tier und am Menschen durchgeführt, die weder Hinweise auf akute noch chronische Gefährdungen ergaben (Milham et al. 1982, Wikswo et al. 1980). Ausschlusskriterium waren und sind jedoch ferromagnetische Implantate, wie Herzschrittmacher (Schneider et al. 2007) und metallische Gefäßclips (Hayes et al. 1987). Zusätzlich wurden aber auch Menschen, die in der Metallverarbeitung tätig waren und bei denen nicht ausgeschlossen werden konnte, dass Metallpartikel in ihren Augen steckten, welche wiederum durch Wanderungen im elektrischen Feld zur Erblindung führen können, nicht zugelassen. Ein weiteres Hindernis kann auch Klaustrophobie darstellen, aufgrund der engen Verhältnisse im MR-Tomographen (Schneider et al. 2007).

2.2.1.2. Untersuchung

Die Bildgebungssequenzen der Patienten wurden auf einem 1.5 T Siemens Magnetom Vision Scanner (Erlangen, Deutschland) angefertigt. Sie bestanden in einer T2-gewichteten echoplanaren Sequenz mit 28 Schichten (Schichtdicke = 4mm und Schichtabstand = 1mm), Repititionszeit (TE) = 60 ms, Auslenkwinkel Field Angel (FA) = 90°, das Field Of View (FOV) = 240mm, Matrix 64 x 64 Pixel). 84 Volumina wurden pro Durchgang errechnet, die in jeweils 2,8 Sekunden bei einem Abstand von 0.86 Sekunden vermessen wurden. Zum Zweck einer anatomischen Referenz wurden zusätzlich hochauflösende T1-gewichtete MPRAGE-Bilder (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) erstellt.

2.2.2. FMRT

2.2.2.1. Methodische Grundlagen

Die Technik der MRT wurde schon im vorherigen Punkt geklärt und wird daher hier nur noch in ihrer Spezifikation für die fMRT erläutert.

Die erste Beschreibung zur Bildgebung der Hirnaktivität mit Hilfe der fMRT stammt von Bandettini 1993 und von Kwong 1995 (Uhlenbrock et al. 2006). Sie ist aufgrund der sehr guten räumlichen Auflösung, der beliebigen Wiederholbarkeit und des Fehlens von Nebenwirkungen wohl die zurzeit beste Möglichkeit der Darstellung der Hirnaktivität, obwohl sie nur indirekt die Aktivität misst (Uhlenbrock et al. 2006).

Diese indirekte Messung kommt dadurch zustande, dass der erhöhte Blutdurchfluss mit Hilfe der Technik der MRT nachgewiesen werden kann. Der erhöhte Blutfluss wird vom Körper erzeugt, um einen erhöhten Stoffwechsel zu

ermöglichen, da in Gebieten mit hoher Aktivität vermehrt Bedarf an Sauerstoff und Glucose anfallen, bzw. andere Endprodukte wie CO₂ abtransportiert werden müssen. Die hohe Aktivität zeigt sich in einem großen Energieverbrauch, der vor allem durch die Neuronenaktivität an den Synapsen hervorgerufen wird, sowohl an den exzitatorischen wie auch inhibitorischen, so dass diese durch die fMRT nicht unterschieden werden können (Uhlenbrock et al. 2006). Die Aufzeichnung von Änderungen der Hirndurchblutung werden mit der BOLD-Technik (Blood Oxygenation Level Dependency) und durch extrem schnelle MRT-Sequenzen erzeugt, sog. T2*-w- Sequenzen oder auch EPI-Sequenzen.

Die BOLD-Signale entstehen durch den Verbrauch von Oxyhämoglobin zu Desoxyhämoglobin, welches paramagnetisch im Vergleich zu Oxyhämoglobin ist und zu einer Verkürzung der T2*-Zeit führt und gleichzeitig sensorisch festgehalten werden kann.

Einfluss auf den Blutfluss und somit auch auf das BOLD-Signal kann z.B. der Hämatokrit, das Alter, der vaskuläre Tonus, der endexpiratorische CO₂-Partialdruck, Stenosen und Angiome haben, die eine korrekte Erkennung der Gehirnaktivität verschlechtern.

Wichtig für gute Testergebnisse ist auch die Möglichkeit, eine sehr gute zeitliche Auflösung erreichen zu können, wozu jedoch ein sehr starkes und äußerst homogenes Magnetfeld notwendig ist, um die schwachen BOLD-Signale ausreichend zu erzeugen. Dieser Vorteil bringt jedoch eine schlechtere räumliche Auflösung und teilweise auch das Entstehen von Artefakten mit sich. Vergessen werden darf dabei jedoch nicht, dass das fMRT-Signal immer 1-2 Sekunden verspätet erscheint, da die vaskuläre Antwort auf den erhöhten Energieverbrauch der Nerven eben diese Verzögerung aufweist (Uhlenbrock et al. 2006).

2.2.2.2. Untersuchung

Die Bildgebungssequenzen der Patienten wurden auf einem 1.5 T Siemens Magnetom Vision Scanner (Erlangen, Deutschland) angefertigt. Sie bestanden in einer T2-gewichteten echoplanaren Sequenz mit 28 Schichten (Schichtdicke = 4mm und Schichtabstand = 1mm, Repititionszeit (TE) = 60 ms, Auslenkwinkel FA = 90°, das FOV = 240mm, die Matrix 64 x 64 Pixel). 84 Volumina wurden pro Durchgang errechnet und jeweils in 2.8 Sekunden vermessen mit einem 0.86 Sekunden Abstand.

Die Analyse der Daten erfolgte offline an einem Rechner mit Intel Pentium III Prozessor (San Jose, California, USA) und dem Betriebssystem Linux (Red Hat Version 7.0, Red Hat Inc., Raleigh, North Carolina, USA) unter Verwendung von AFNI (Analysis of Funtional Neuroimages, <http://afni.nimh.nih.gov/afni>, Cox 1996) und FSL (Fluid Science Laboratory, Jenkinson et al. 2002) (FMRIB Software Library, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>).

Der erste Schritt bestand in der Entfernung der ersten vier Volumina jedes Scans zum Entfernen der initialen T₁-Sequenz in der Datei.

Bewegungen zwischen den Scans verursachen Abweichungen in fMRT-Dateien, die wesentlichen Einfluss nehmen können auf die Ergebnisse einer fMRT-Messung. Dies liegt daran, dass Scans das Signal späterer Scans beeinflussen können. Deshalb werden im ersten Schritt der Datenanalyse die bewegungsinduzierten Verschiebungen bestimmt und eine Korrektur auf Basis der geschätzten Parameter vorgenommen.

Ziel dieses Vorgangs ist es, die individuelle Struktur des Gehirns jedes einzelnen Probanden in einen standardisierten anatomischen Raum zu überführen. Dadurch entstehen die Voraussetzungen zur Durchführung von Gruppenanalysen und die Darstellung der errechneten Daten als standardisierte räumliche Koordinaten im stereotaktischen Raum nach Talairach und Tournoux (Talairach et al. 1988).

Durch die Glättung der Bilddaten kann das Signal-/Rausch-Verhältnis erhöht werden. Die fMRT-Dateien enthalten äußerst hochfrequente Komponenten, daher kann das Rauschen als vom Raumelement unabhängig betrachtet werden. Beim Vorgang der Glättung von Bilddaten werden die Datensätze zudem auf die spätere Anwendung der Gauss-Feld-Theorie vorbereitet. Es können somit zu einem späteren Zeitpunkt der Analyse Aussagen zu spezifischen räumlichen und statistischen Effekten getroffen werden.

Die strukturellen Aufnahmen wurden weiterbearbeitet, um nicht zum Gehirn gehörende Gewebeanteile zu entfernen. Dies erfolgte zunächst mit BET (Brain Extraction Tools) (Smith 2002) und anschließend nochmals manuell zum sicheren Ausschluss von noch im Bild befindlichen Anteilen, die nicht zum Gehirn gehören.

Während der fMRT-Datenerhebung lagen den Patienten zwei Aufgaben vor. Zuerst mussten sie sich in einer Lernphase 20 Begriffe merken, die jeweils 2 Sekunden auf einem Bildschirm erschienen und zwischen denen 0 - 6 Sekunden Pause bestanden. Hierbei mussten sie bei jedem Wort einen Knopf betätigen, damit ihre Aufmerksamkeit kontrolliert werden konnte. In der zweiten Phase nach ca. 5 - 7 Minuten wurden den Patienten je 20 Wortpaare präsentiert, wobei sie durch Betätigung eines Aktivierungsknopfes in der linken oder rechten Hand entscheiden mussten, welches ihnen in der vorherigen Phase schon einmal präsentiert wurde. Diese Aufgabenstellung wurde bei jedem Patienten je dreimal durchgeführt, wobei in der aktuellen Studie nur die Lernphase analysiert wird.

2.2.3. Psychometrische Testung

Zur Bestimmung des mentalen Zustandes der Patienten wurde bei allen die so genannte MMSE (Folstein et al. 1975) durchgeführt. Es handelt sich dabei um ein zehnminütiges Screening-Verfahren, das inzwischen in der Praxis zum

Goldstandard avanciert ist. Der vom Patienten erreichbare Wertebereich erstreckt sich von 0 - 30, wobei 0 - 11 für eine schwere, 12 - 18 eine mittelschwere, 19 - 23 eine leichte Demenz, 24 - 26 eine kognitive Beeinträchtigung und 27 - 30 für normale Leistungsfähigkeit steht. In diesem Test kommen „alltagspraktische Aufgaben zur Orientierung, zur Aufmerksamkeit, zur Sprache, zum Gedächtnis, zum Kopfrechnen und Abzeichnen“ (Hampel et al. 2003) vor (Förstl et al. 2007):

- Zeitliche Orientierung
- Räumliche Orientierung
- Nachsprechen, Aufnahmefähigkeit
- Aufmerksamkeit, Rechnen
- Erinnerung
- Sprache
- Ausführen eines dreiteiligen Befehls
- Lesen und Ausführen
- Schreiben
- Kopieren

Zusätzlich zu diesen Bewertungskriterien schlägt Monsch eine Mitverrechnung von Alter und kulturellem Bildungshintergrund vor, da diese direkt mit dem MMSE korrelieren (Monsch et al. 1995). Schließlich erscheint es nur logisch, dass ein höherer MMSE eher bei einem hochintelligenten als einem intellektuell minderbegabten Patienten festgestellt wird.

In unserer Studie nahmen 8 Patienten und 10 Kontrollpersonen an der Untersuchung teil, wobei die Patienten (MCI) einen MMSE von durchschnittlich 28,0 und die Kontrollpersonen (HC) erwartungsgemäß einen höheren Wert von 29,8 erreichten (siehe auch Tabelle 1).

2.3. Datenauswertung

2.3.1. Vermessung Hippocampus anhand der MRT

Die Auswertung und Volumetrie des Hippocampus der gewonnenen MRT-Bilder fand nach den von Pruessner aufgestellten Richtlinien statt, die als eine Grundlage zum besseren Vergleich der Daten verschiedener Forschungseinrichtungen dienen sollen (Pruessner et al. 2000).

Hierzu mussten allerdings die Daten der einzelnen Gehirnanalysen aus dem Nativraum/ANALYZE-Format in das normalisierte MINC-Format (Medical Imaging NetCDF) überführt werden. Dies geschah in mehreren Schritten.

Zuerst wurde die Qualität der MRT-Bilder optisch über das Programm MRicro (Rhorden, University of South Carolina, Columbia, USA) überprüft. Daraufhin erfolgte die korrekte Ausrichtung und Normalisierung der Datensätze über ein bereits über alle Gehirne erstelltes Template mit dem Programm MATLAB (Matlab65, MathWorks Inc.) und SPM2 (Statistical Parametric Mapping, Welcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Als nächstes erfolgte eine Registrierung jedes Nativgehirnes auf seine normalisierte Version mittels Flirt aus der FSL-Bücherei (Oxford University 2008). Nach einer bias correction wiederum mittels SPM2, wurden die Gehirne über das AFNI-Programm (Cox 1996) zuerst vom ANALYZE- ins BRIK-Format und von hier aus in das MINC-Format überführt. Dies ermöglichte, das für die Volumetrie verwendete Programm Display einzusetzen, wobei die Volumetrie ohne Wissen über die jeweiligen Patienten und deren Diagnose stattfand, um eine voreingenommene Erwartungshaltung des Untersuchers, den sogenannten Pygmalion-/Rosenthal-Effekt, auszuschließen.

Nun zum Pruessner Protokoll, das genaue Instruktionen gibt, welche Gehirnregionen als zum Hippocampus gehörig volumetriert werden müssen:

Der Hippocampus ist eine Doppelstruktur, die symmetrisch im medialen Temporallappen beider Hemisphären lokalisiert ist. Er kann in Hippocampuskopf, -körper und -schwanz untergliedert werden. Nach den Richtlinien von Pruessner sind der Gyrus dentatus, die Cornus ammonis (CA) Regionen, der Teil des Gyrus fasciculatus, der mit den CA Regionen verbunden ist, der Alveus und die Fimbria mit im Hippocampus eingeschlossen und werden zu diesem gehörig volumetriert.

Der Teil des Gyrus fasciculatus, der mehr in Verbindung zum Andreas-Retzius Gyrus steht, der Andreas-Retzius Gyrus selbst und das Crus fornicis werden vom Hippocampus ausgeschlossen (Pruessner et al. 2000).

Die Identifikation von zum Hippocampus gehörigen Regionen wurde vor allem anhand von koronalen Schnitten durchgeführt und durch Kontrolle der sagittalen und axialen Schnitte verfeinert, um ein genaueres Ergebnis zu erhalten.

Das Volumen entsprach schließlich der Summe der eingezeichneten Voxel, wobei die hierbei gewonnen Volumina danach noch mit den Proportionalitätskonstanten verrechnet werden mussten, die die bei der Normalisierung angeglichenen Gehirngrößen wieder auf Originalwerte zurücksetzten, um so das Ergebnis in Kubikmillimeter zu errechnen. Außerdem können wir die so bei der Volumetrie hergestellten Masken auch zur Maskierung des fMRT Datensatzes nutzen, um die Aktivität in bestimmten Bereichen des Gehirns isoliert zu messen.

2.3.2. Erstellung des FMRT Datensatzes

Die nach der bereits oben beschriebenen Untersuchungsmethode gewonnenen Daten wurden nun weiteren vorbereitenden Schritten unterzogen. Zu Anfang wurden bei jedem gewonnenen Datensatz die ersten 4 Scans entfernt, sowie Zeitunterschiede und Bewegungsartefakte korrigiert.

Danach wurden die bei den Repetitionsaufgaben erhaltenen Daten in korrekt beantwortete und inkorrekt beantwortete Signale der fMRT aufgegliedert, um die spezifischen Signalmuster falscher und korrekter Schaltungen des Gehirns zu verdeutlichen und herausfiltern zu können.

Des Weiteren wurden die Daten normalisiert und in den Talairachraum konvertiert, um hier genaue Übereinstimmungen zwischen den verschiedenen einzelnen Patienten und Patientengruppen zu analysieren.

2.3.3. Korrelation der MRT und FMRT

Im ersten Schritt werden die in der Volumetrie gewonnen Masken wieder in den Nativraum zurückkonvertiert, da diese für die Volumetrie mit dem Displayprogramm zuerst normalisiert, dann in das AFNI-Format und schließlich in das MINC-Format konvertiert wurden. Diese Schritte wurden nacheinander anhand invertierter MAT-Files, die die Konvertierungsdaten der 3D-Gehirndatensätze beinhalten, zurückberechnet und anschließend die korrekte Funktion und Ausrichtung der Masken durch die Korrelation mit den gespeicherten Gehirndatensätzen der jeweiligen Transformationstufe überprüft.

Im nächsten Schritt werden die Masken aus dem Nativraum an die normalisierten fMRT-Scans angepasst.

Dies geschieht dadurch, dass man die Hippocampusmasken - mit Hilfe von FLIRT - mit den Konvertierungsinformationen der fMRT-Scans der jeweiligen Patienten verrechnet und diese fMRT-Scans ebenfalls als Referenzbild angibt. Im nächsten Schritt werden die Masken vom ANALYZE- in das AFNI-Format konvertiert und zum Schluss sowohl der Ursprung als auch die Voxelkantenlänge beider Bilddateien aneinander angeglichen.

Anschließend wurde nochmals optisch die richtige Ausrichtung der Masken überprüft, bevor die fMRT mit korrekten Masken zur weiteren Datengewinnung genutzt wurden.

Jetzt ist es möglich die Masken des linken und rechten Hippocampus jeweils mit den als korrekten bzw. inkorrekt gewerteten fMRT-Scans, wie oben bereits beschrieben, zu korrelieren, um weiter über das AFNI-Programm (<http://afni.nimh.nih.gov/afni>) die relative positive Aktivierung des Hippocampus im Vergleich zum Restgehirn zu errechnen.

2.4. Statistische Methode

Unterschiede im Hippocampusvolumen zwischen MCI und HC wurden durch eine ANCOVA (Analysis of Covariance) mit Alter und Geschlecht also Kovariaten bestimmt. Die Korrelation zwischen Hippocampusvolumen und durchschnittlicher Hippocampusaktivität wurde durch eine Pearson-Moment-Korrelation getestet.

Veränderungen in der Aktivierung des Gehirns in Abhängigkeit vom Erinnerungstest wurde voxelweise mit einem T-Test für die HC- und MCI-Gruppe getestet. Gruppenunterschiede zwischen MCI und HC in der Aktivierung wurden voxelweise mit einer ANCOVA gerechnet, mit Geschlecht und Alter als Kontrollvariablen. Für die Bestimmung der Hippocampuskonnektivität in jeder Gruppe wurde die Assoziation zwischen der

durchschnittlichen Hippocampusaktivität und der Aktivierungskarte im Restgehirn voxelweise in einer Regressionsanalyse getestet, unter Einbeziehung der Kovariaten Geschlecht und Alter. Dafür wurde das Regressionsgleichungstool 3dRegAna in AFNI (Cox 1996) ausgewertet.

In einer zweiten Analyse wurden in die Regressionsgleichung die Hippocampusvolumina als Kovariaten aufgenommen, damit potentielle Differenzen im Hippocampusvolumen zwischen MCI und HC kontrolliert werden können. Um eine Anhäufung einer Alpha-Fehlerwahrscheinlichkeit durch multiple Testung zu vermeiden, wurden durch eine Monte Carlo Simulation (AlphaSim-Methode in AFNI implementiert) eine Voxelclustergrösse von 9944 mm^2 , die einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ entsprach, genommen. Nur Voxelcluster über dieser Größe wurden als signifikant gewertet und über diese wird im Folgenden berichtet.

3. Ergebnisse

3.1. Gruppenparameter

HC und MCI weisen keine signifikanten Altersunterschied auf ($p > 0.05$) (siehe Tabelle 2). Im Gegensatz dazu war die Geschlechterverteilung eher unausgewogen mit 7 : 3 Frauen in der HC-Gruppe und 3 : 5 Frauen bei der MCI-Gruppe. Der MMSE Wert ist wie zu erwarten in der MCI Gruppe gegenüber der HC-Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ($p = 0.02$) (siehe auch Tabelle 1).

Die Hippocampusvolumetrie ergab für die Gruppe der MCI ein signifikant kleineres Hippocampusvolumen bzgl. der rechten Hemisphäre ($p = 0.04$) und ein tendenziell kleineres Volumen in der linken Hemisphäre ($p = 0.08$).

Die durchschnittlich richtig entschiedenen Wortpaaraufgaben der fMRT-Sequenz zeigten mit 73.54% (SD = 6.51%) bei den MCI-Patienten und 82.33% (SD = 11.14%) bei den Kontrollpatienten keine Signifikanz. Ebenso zeigte die durchschnittliche Reaktionszeit für eine korrekte Antwort keine große Signifikanz (MCI: 1.7 Sekunden, SD = 0.19; HC: 1.5 Sekunden, SD = 0.19).

Die durchschnittliche Aktivierung des Hippocampus ergab keinen eindeutigen Unterschied zwischen den Gruppen MCI und HC ($p > 0.05$). Innerhalb der HC-Kontrollpatientengruppe war das Volumen nicht mit der durchschnittlichen Aktivität im Hippocampus korreliert ($p > 0.05$).

Dahingegen führte bei MCI-Patienten eine Abnahme des Hippocampusvolumens zu einer signifikant erhöhten Aktivität in der linken Hemisphäre ($r = -0.82$, $p = 0.01$), jedoch nicht in der rechten Hemisphäre ($p > 0.05$).

Über beide Gruppen hinweg war das linke Hippocampusvolumen negativ mit der linken, aber nicht mit der rechten Hippocampusaktivität korreliert ($r = 0.54$, $p = 0.02$).

3.2. Gehirnaktivierung während korrekter Erinnerung bei MCI-Patienten und Kontrollpatienten

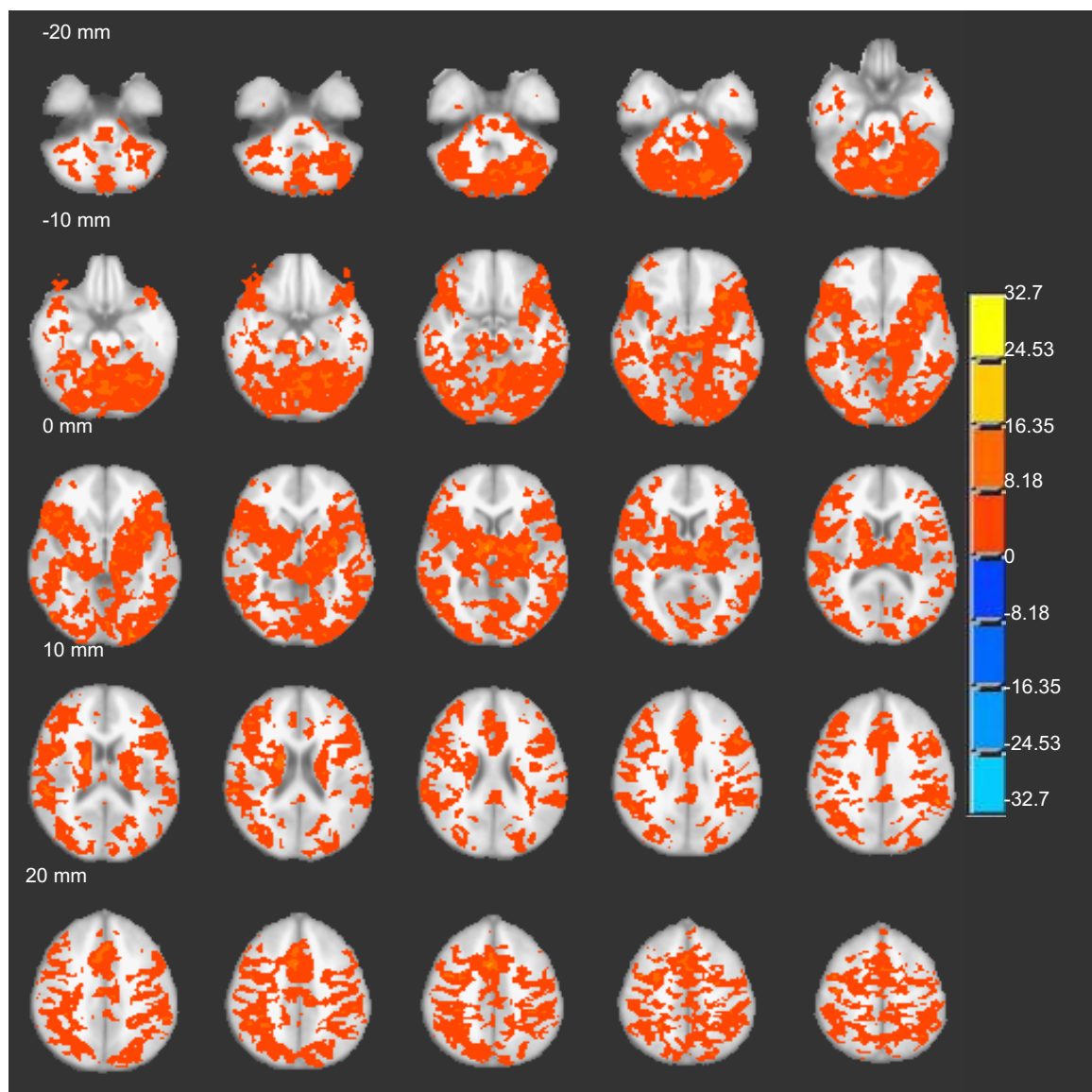
Bei den MCI-Patienten fanden sich Gehirnaktivitäten, in folgenden Gehirnbereichen (siehe Abbildung 6):

- prefrontalen Kortex in den Gyri medianae bilateral, mediales, superiores und precentrales
- limbischen Lappen im anterioren Gyrus cingulatus dexter
- medianen und superioren Temporallappen mit bilateralen Ausläufern zu den Hippocampusregionen

- Gyrus cingulatus posterior bilateral
- parietalen Lappen im Precuneus bilateral, im rechter Gyrus postcentralis und im inferioren parietalen Lappchen
- Occipitallappen
- Kleinhirn

Es bestanden keine signifikanten Deaktivierungen.

Abbildung 6: Aktivierung bei MCI-Patienten bei korrekter Erinnerung



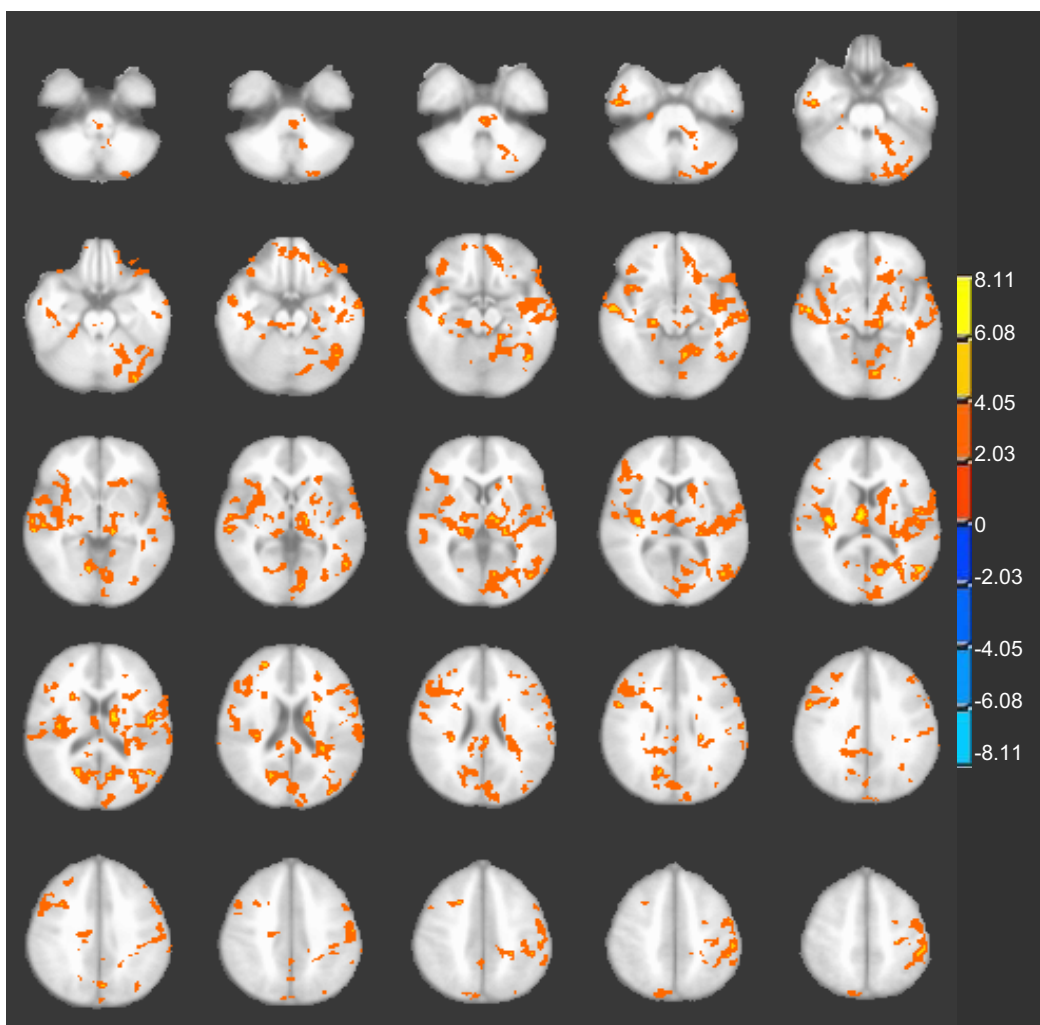
T-Wert Aktivierung positiv: rot bis gelb
 Schwellenwert Aktivierung MCI > 2.38
 linke Bildseite ist rechte Gehirnseite

Bei den Kontrollpatienten zeigte sich Gehirnaktivität im (siehe Abbildung 7):

- prefrontalen Kortex ventromedial und dorsolateral jeweils bilateral
- limbischen Lappen in den Gyri anteriores cingulates bilateral und parahippocampalis sinister
- Parietallappen im Precuneus, im inferioren Parietallappen beidseits und im Gyrus postcentralis dexter
- Occipitallappen
- Kleinhirn

Auch in der HC-Gruppe gab es keine signifikanten Deaktivierungen.

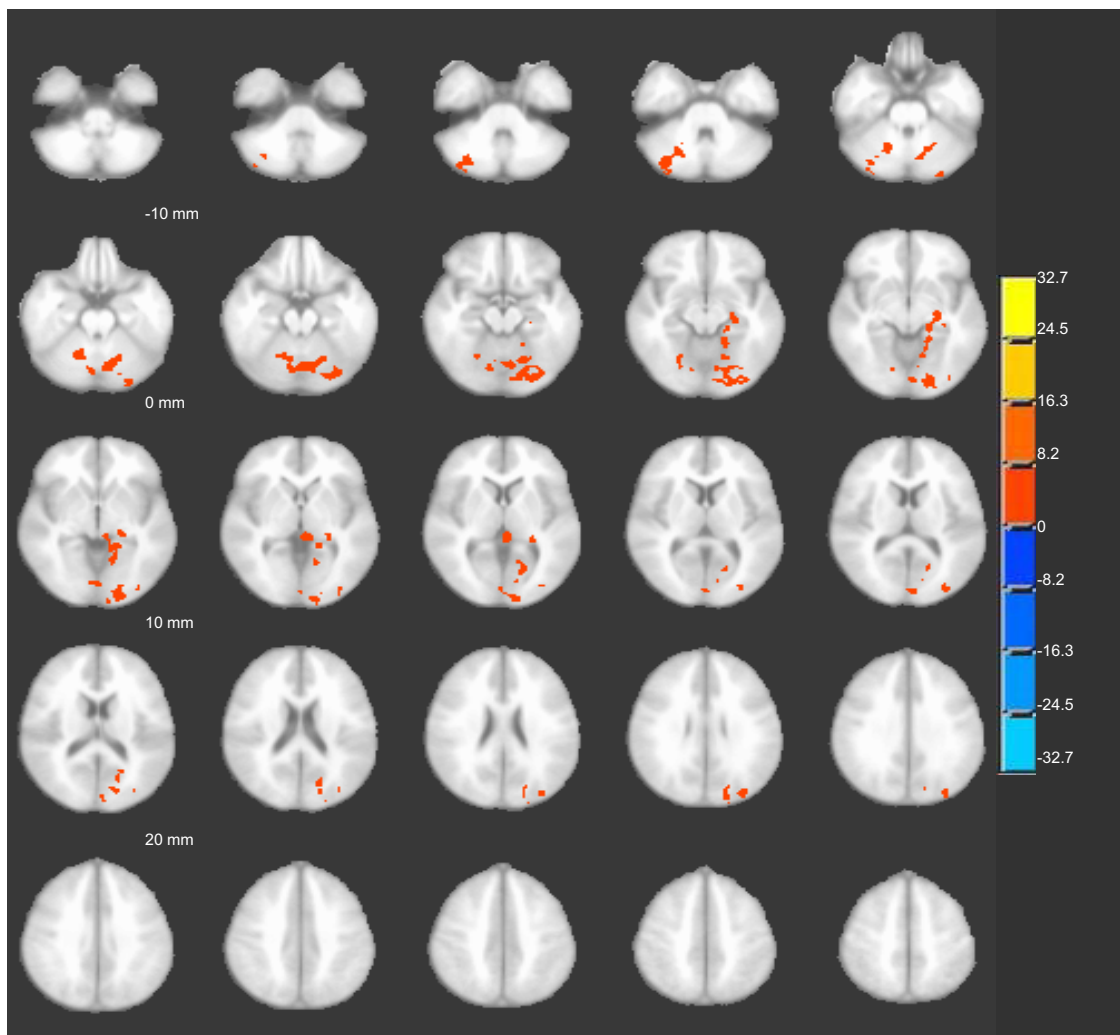
Abbildung 7: Aktivierung bei HC-Patienten bei korrekter Erinnerung



T-Wert Aktivierung positiv: rot bis gelb
Schwellenwert Aktivierung HC > 2.3
linke Bildseite ist rechte Gehirnseite

Im Vergleich der Aktivierungen zwischen HC und MCI fanden sich bei HC stärkere BOLD-Signale in den Gyri fusiforme und linguale beidseits, dem Cuneus, dem linken Precuneus, dem Kleinhirn und Teilen der linken para-/hippocampalen Region (siehe Abbildung 8, Tabelle 5).

Abbildung 8: Vergleich der Aktivierung zwischen MCI und HC bei Erinnerung



T-Wert Aktivierung HC>MCI: rot bis gelb
 Der t-Wert hat ein Maximum von $t=4.4$ für HC>MCI
 Schwellenwert Aktivierung HC:MCI 2.14
 Die linke Bildseite zeigt die rechte Gehirnseite

Tabelle 5: Gehirnregionen mit erhöhter Aktivität bei Erinnerung im Vergleich von HC zu MCI

Lappen	Seite	Region	BA	Talairach Koordinaten			Max T
				x	y	z	
Limbisches System	L	Gyrus parahippocampalis	35	-24	-20	-7	3.2
Lobus occipitalis	L	Cuneus	23	-10	-75	13	2.9
	R	Cuneus	18	4	-85	10	2.8
	R	Gyrus fusiformis	19	24	-61	-7	3.7
	L	Gyrus fusiformis	18	-26	-86	-17	3.6
	L	Gyrus occipitalis inferior	18	-36	-82	-3	3.3
	L	Gyrus lingualis	19	-16	-51	-2	4.1
	R	Gyrus lingualis	19	6	-78	1	3.2
	L	Gyrus occipitalis medialis	18	-24	-84	-8	3.1
	L	Precuneus	19	-32	-80	34	3.4
Cerebellum	L	Declive	NA	-12	-69	-18	3.6
	R	Declive	NA	16	-61	-17	3.5
	R	Uvula	NA	36	-71	-23	3.6
	R	Tuber	NA	34	-69	-28	4.0
	R	Declive	NA	8	-74	-13	4.4

BA = Brodmann Area

NA = Not Applicable

3.3. Funktionelle Konnektivität des Hippocampus zum Gesamtgehirn

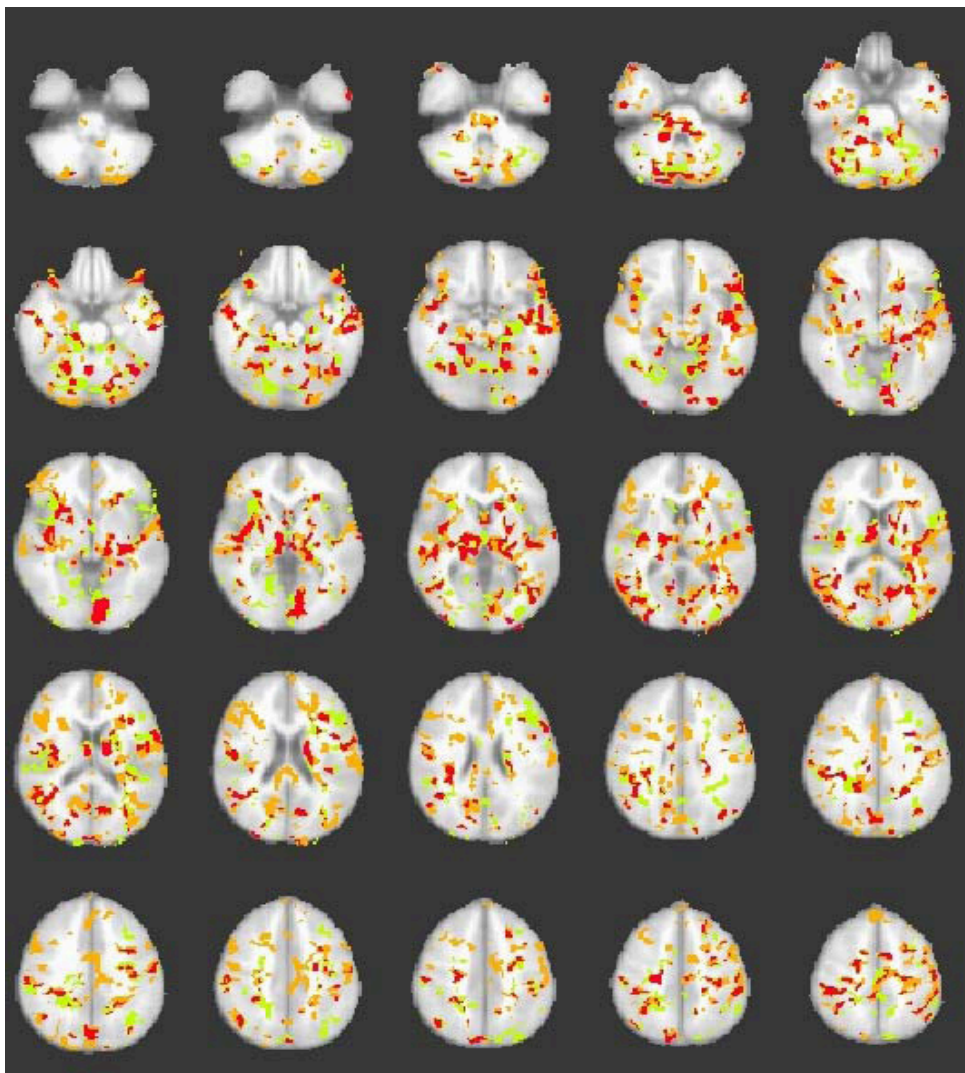
3.3.1. Funktionelle Konnektivität des Hippocampus bei HC

In der HC-Gruppe zeigten sich bei einer Aktivitätssteigerung im Hippocampus gleichzeitig eine Steigerung im (siehe Abbildung 9):

- Prefrontalen Kortex inferior, medial und dorsolateral
- Gyrus cingulatus anterior und posterior
- Gyrus precentralis und postcentralis
- Temporallappen lateral und medial

- Parietallappen inferior
- Cuneus und Precuneus
- Thalamus
- Occipitallappen
- Kleinhirn

Abbildung 9: Konnektivitätsanalyse des Hippocampus der Kontrollpatienten



Grün: Konnektivität nur mit dem linken Hippocampus
 Ocker: Konnektivität nur mit dem rechten Hippocampus
 Rot: Konnektivität mit beiden Hippokampi
 Linke Bildseite ist rechte Gehirnseite

Interessanter Weise zeigten sich nur positive Korrelationen zwischen Hippocampus- und Resthirnaktivität, ein temporärer Anstieg in der Hippocampusaktivität war also stets mit einer erhöhten Aktivierung in anderen Gehirnbereichen assoziiert.

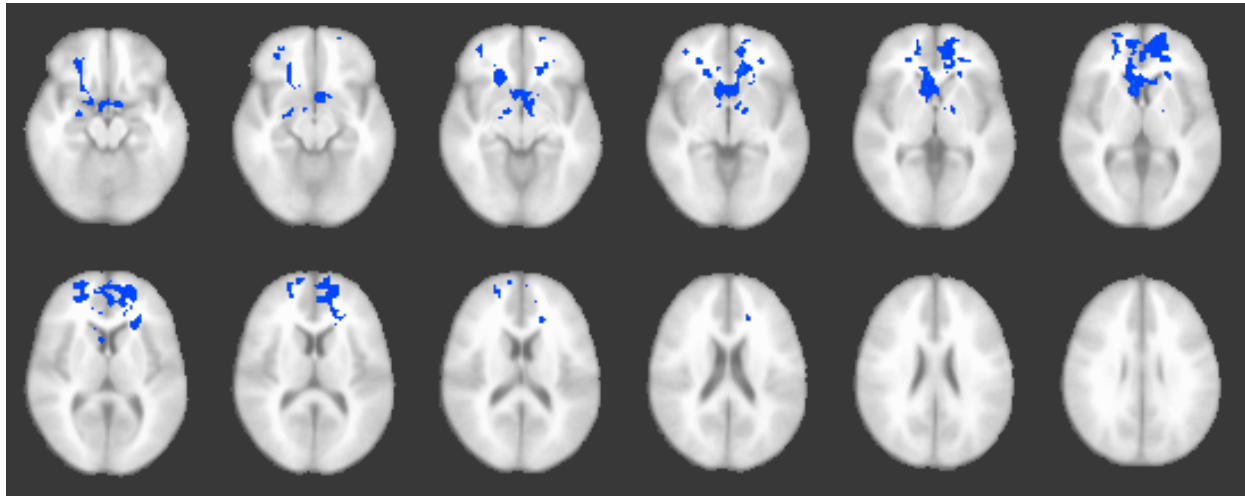
Auffallend ist auch, dass annähernd alle Gehirnzentren, die nur mit dem linken oder rechten Hippocampus eine Konnektivität aufweisen, meist nur Erweiterungen von Gehirnabschnitten sind, die von beiden Hippocampusseiten aktiviert werden, d.h. die hippocampusassoziierten neuronalen Netzwerke sind für den rechten und linken Hippocampus weitgehend überlappend (siehe Abbildung 9).

3.3.2. Funktionelle Konnektivität des Hippocampus bei MCI

Bei MCI zeigte sich - im Unterschied zum Befundmuster bei HC - bei einer Erhöhung der Aktivität im Hippocampus eine verringerte Aktivierung in anderen Gehirnbereichen. Eine negative Korrelation mit der Hippocampusaktivität war in folgenden Gehirnregionen sichtbar (siehe Abbildung 10):

- Gyrus inferior frontalis dexter (BA 47)
- Gyrus frontalis medialis bilater (BA 10)
- Gyrus frontalis superior dexter und medianae dexter (BA 10, 11)
- Gyrus cingulatus anterior sinister (BA 32)
- Rechte Amygdala
- Nucleus caudatus dexter und lentiforme sinister

Abbildung 10: Funktionelle Konnektivitätsanalyse des linken Hippocampus bei MCI



Blau: Verminderte Aktivität
linke Bildseite ist rechte Gehirnseite

Für den rechten Hippocampus war keine signifikante Konnektivität zu erkennen.

3.3.3. Vergleich der Hippocampuskonnektivität bei HC und MCI

Der eindeutigste Punkt, den wir im Vergleich der beiden Gruppen HC und MCI, feststellen konnten, war wohl, dass in keiner einzigen Gehirnregion in der Gruppe der MCI-Patienten eine höhere positive Konnektivität feststellbar war als bei den Kontrollpatienten.

Diese bezogen sich vor allem bei Betrachtung des linken Hippocampus auf den präfrontalen Kortex, den lateralen Temporallappen und den Parietallappen (siehe Abbildung 12A, Tabelle 6A).

Beispielhaft lässt sich dies auch gut an der Konnektivität des Hippocampus mit dem Precuneus darstellen im Vergleich zwischen MCI und Kontrollpatienten in der Abbildung 11. Die Hippocampusaktivität weist eine positive Korrelation mit der Aktivität innerhalb des Precuneus, dargestellt anhand eines Peakvoxel im Precuneus ($x = 10$, $y = -65$, $z = 20$), bei HC auf (siehe linker Plot Abbildung 11), nicht aber bei MCI Patienten.

Tabelle 6A: Gehirnregionen mit erhöhter Konnektivität zum linken
Hippocampus im Vergleich von HC zu MCI

Lobus	Seite	Region	BA	Talairach Koordinaten			Max T
				x	y	z	
Lobus frontalis	R	Gyrus frontalis inferior	9	52	21	23	3.95
	R	Gyrus frontalis medialis	9	44	25	32	3.30
	L	Gyrus precentralis	6	-61	3	13	3.19
	R	Gyrus precentralis	6	57	1	18	3.45
	R	Gyrus frontalis inferior	8	40	16	49	2.68
Lobus occipitalis	R	Cuneus	18	6	-85	14	3.93
	L	Cuneus	17	-4	-81	10	4.05
	L	Gyrus lingualis		-10	-76	2	4.07
	R	Precuneus	31	18	-74	26	4.24
Lobus temporalis	L	Gyrus temporalis medialis	39	-34	-59	29	6.59
	L	Gyrus temporalis superior	38	-51	17	-13	3.49
Sublobar- region	L	Clastrum	NA	-28	17	-1	3.46
	L	Insula	13	-42	-2	6	4.01
	L	Nucleus lentiformis	NA	-20	6	0	3.31
	L	Thalamus	NA	-20	-27	5	4.52
	R	Thalamus	NA	6	-7	11	5.33
Cerebellum	L	Dentate	NA	-18	-50	-23	4.27
	L	Tonsilla cerebellaris	NA	-38	-48	-31	2.63
	R	Culmen	NA	8	-51	-7	4.08
	L	Culmen	NA	-8	-59	-7	5.62
	L	Declive	NA	-36	-77	-18	4.03
	R	Declive	NA	18	-77	-20	4.17
	L	Uvula	NA	-34	-63	-25	4.13

BA = Brodmann Area

NA = Not Applicable

Tabelle 6B: Gehirnregionen mit erhöhter Konnektivität zum rechten Hippocampus im Vergleich von HC zu MCI

Lobus	Seite	Region	BA	Talairach Koordinaten			Max T
				x	y	z	
Lobus frontalis	R	Gyrus frontalis inferior	47	36	29	-8	4.28
	L	Gyrus frontalis inferior	9	-53	11	33	3.23
	R	Gyrus frontalis medialis	6	-26	7	57	3.44
	L	Gyrus frontalis medialis	46	-47	28	19	3.33
	L	Gyrus precentralis	44	-61	8	13	3.72
Lobus occipitalis	R	Cuneus	7	18	-76	30	4.04
	L	Cuneus	17	-8	-83	13	3.97
	L	Gyrus occipitalis medialis	19	-45	-71	7	4.60
	R	Precuneus	31	10	-65	20	4.30
Lobus temporalis	L	Gyrus temporalis medialis	19	6	-9	12	5.06
	R	Gyrus temporalis superior	22	-38	-81	21	3.96
	L	Gyrus temporalis superior	22	52	6	-2	4.02
Limbisches System	R	Gyrus cingulus	31	20	-39	30	4.31
	L	Gyrus cingulus	31	-16	-31	40	3.60
		Gyrus parahippocampalis	36	-30	-32	-17	3.13
Lobus parietalis	L	Lobulus parietale inferior	40	-49	-34	48	6.24
	L	Gyrus postcentralis	3	-42	-24	62	4.93
	R	Precuneus	7	4	-44	43	3.15
	L	Precuneus	7	-4	-68	37	4.42
Sublobular-region	R	Clastrum	NA	26	-12	-1	3.47
	L	Nucleus lentiformis	NA	-20	6	0	4.55
	R	Nucleus lentiformis	NA	22	-27	5	3.70
	R	Thalamus	NA	6	-9	12	4.98
	R	Thalamus	NA	26	-12	-1	7.11
Cerebellum	L	Declive	NA	-16	-48	-23	4.97
	R	Culmen	NA	26	-38	-18	3.91
	L	Culmen	NA	-16	-41	-11	4.63
	L	Tonsilla cerebellaris	NA	-10	-50	-38	4.16
	L	Declive	NA	-18	-75	-18	4.51
	L	Pyramis	NA	-24	-85	-33	3.38
	L	Uvula	NA	-30	-77	-23	3.15

BA = Brodmann Area

NA = Not Applicable

Abbildung 11: Vergleich der funktionellen Hippocampuskonnektivität mit einem Peakvoxel im Precuneus links HC rechts MCI-Patienten

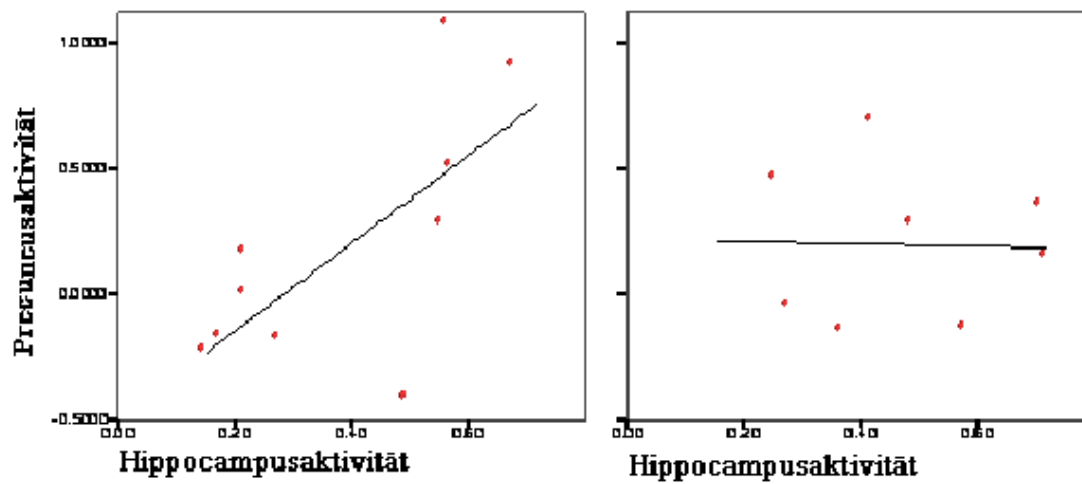
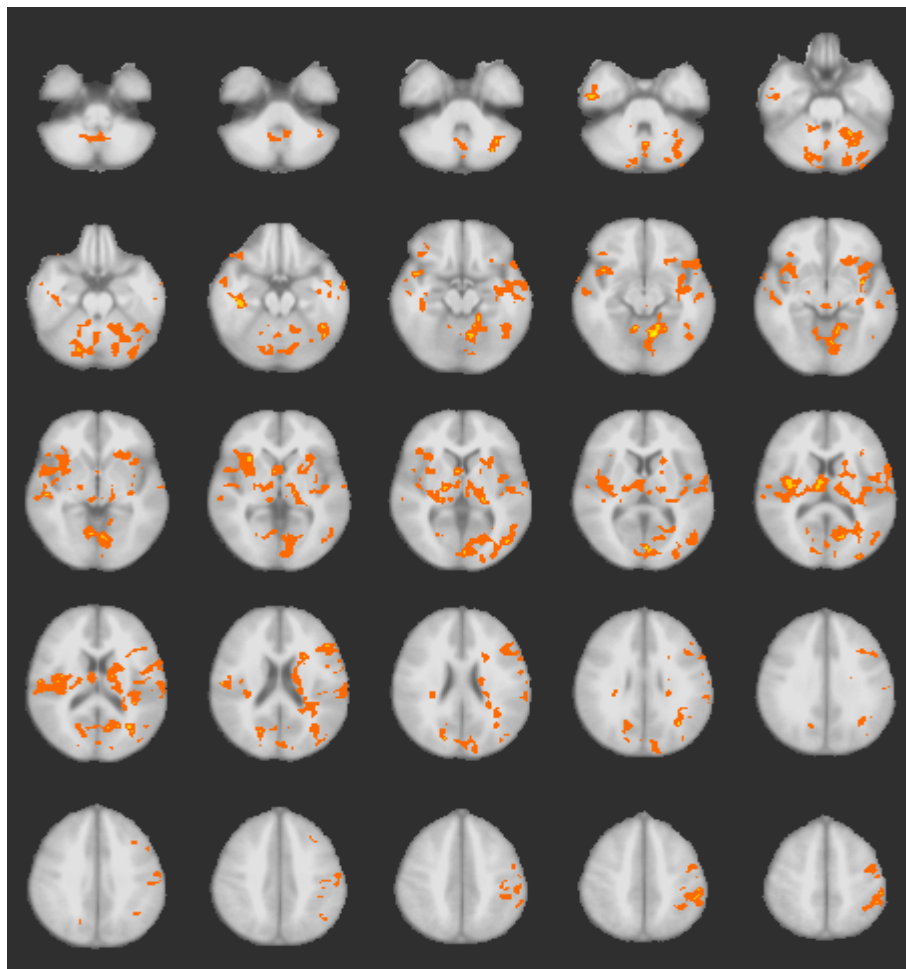
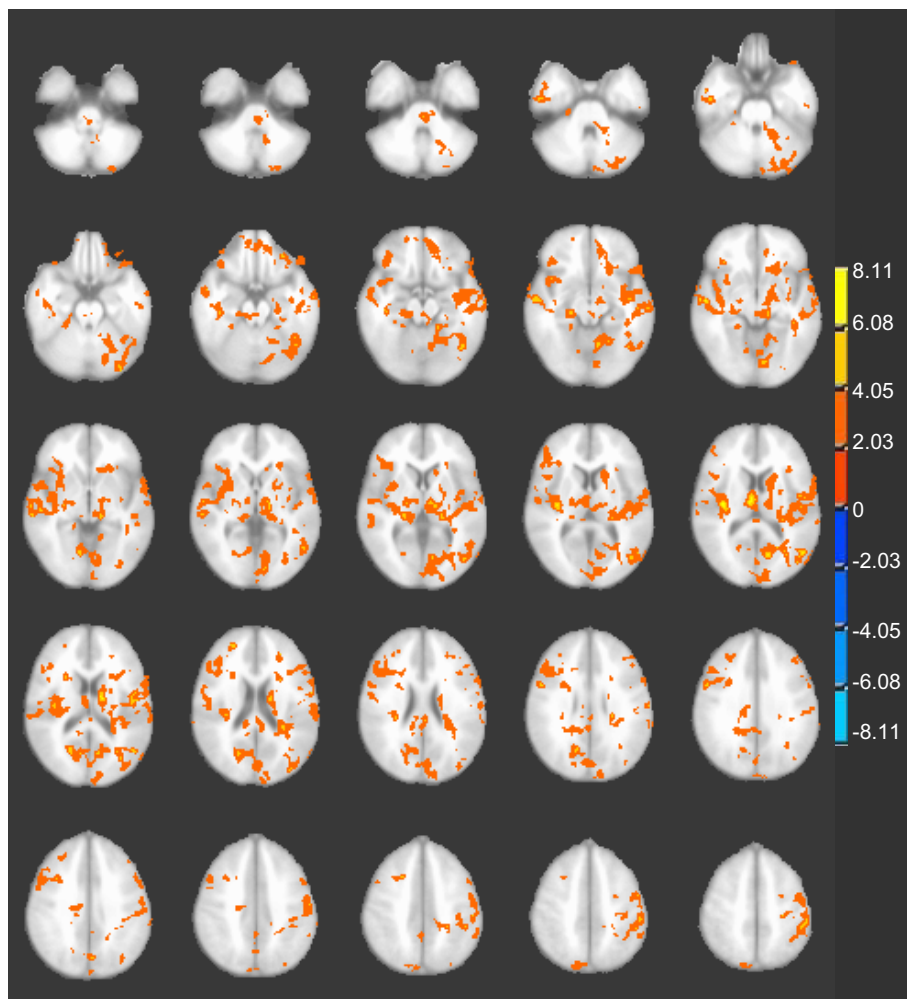


Abbildung 12A: Linke Hippocampuskonnektivität im Vergleich HC zu MCI



Rot bis gelb: HC>MCI
Schwellenwert Konnektivität HC:MCI 2.18
linke Bildseite ist rechte Gehirnseite

Abbildung 12B: Rechte Hippocampuskonnektivität im Vergleich HC zu MCI



Rot bis gelb: HC>MCI

Schwellenwert Konnektivität HC:MCI 2.18

linke Bildseite ist rechte Gehirnseite

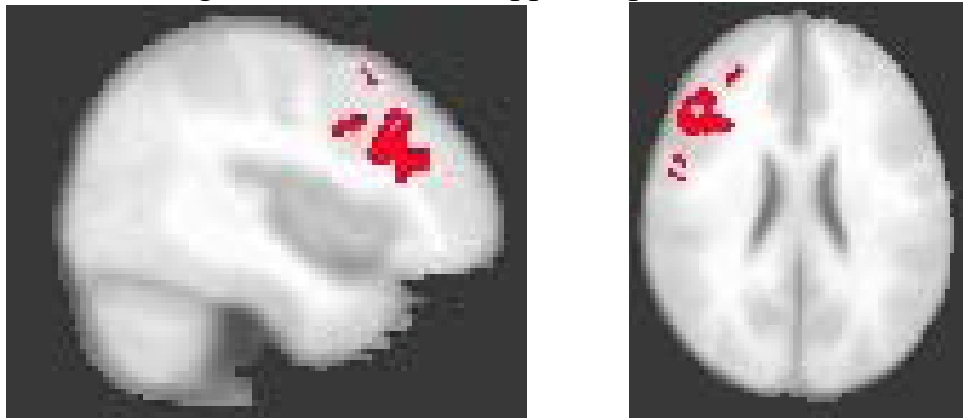
Die rechte Hippocampuskonnektivität zeigte primär im prefrontalen Kortex, dem Gyrus cinguli, dem parieto-occipitalen Kortex und dem Kleinhirn erhöhte Aktivitätssteigerungen (siehe Abbildung 12B, Tabelle 6B).

3.3.4. Vergleich der Hippocampuskonnektivität bei HC und MCI mit der Kovariate Hippocampusvolumen

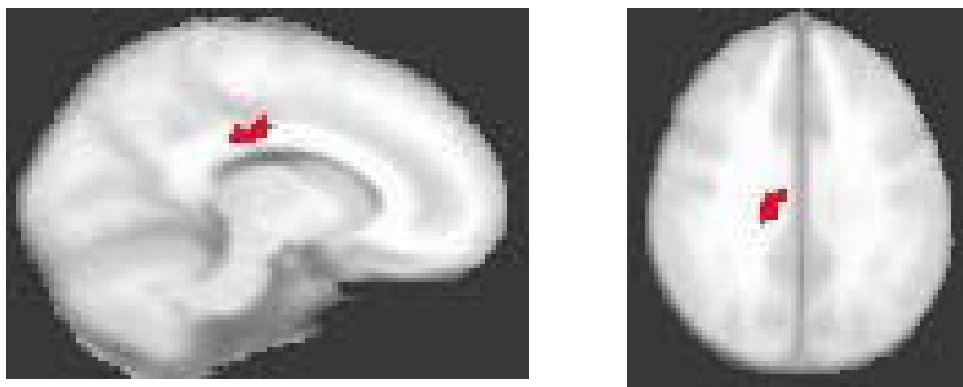
Nach Kontrollberechnung unter Einbeziehung des Hippocampusvolumens zeigten sich einige Regionen, in denen sich die Gruppen in der funktionellen Hippocampuskonnektivität nicht mehr signifikant unterschieden. Im Falle des linken Hippocampus fand eine Angleichung im Bereich des Gyrus frontalis medianae dexter und des frontalis inferior statt (siehe Abbildung 13A) und für den rechten Hippocampus im Gyrus cingulatus dexter (siehe Abbildung 13B).

Abbildung 13: Angleichung der Hippocampuskonnektivität zwischen HC und MCI unter Volumenkorrektur

13A: Im Vergleich zum linken Hippocampus



13B: Im Vergleich zum rechten Hippocampus



Rot: Angleichung der Hippocampuskonnektivität zwischen HC und MCI
linke Bildseite ist rechte Gehirnseite

4. Diskussion

Anhand unserer durchgeführten Studie lassen sich im Besonderen zwei Sachverhalte nochmals genauer überprüfen:

- Zum Ersten das qualitativ und quantitativ verringerte neuronale Netzwerk bei MCI gemessen anhand der funktionellen Konnektivität der Hippocampusaktivität während des Gedächtnisabrufs
- Zum Zweiten die Assoziation zwischen Hippocampusvolumen und funktioneller Konnektivität des Hippocampus

4.1. Vergleich von Gehirnaktivität während des Gedächtnisabrufs zwischen MCI und HC

Sowohl bei HC wie auch bei MCI stellten sich bei einer korrekten Gedächtnisfunktion weit gefächerte Felder von aktivierten Gehirnregionen dar, die beidseits den Hippocampus, Gyrus cinguli, Precuneus und Regionen des prefrontalen Kortex und Kleinhirns miteinbezogen, was auch schon vorherige fMRT- (Remy et al. 2005) und PET-Studien (Tulving et al. 1999) zeigten.

Dieses Ergebnis entspricht auch der Betrachtung der einzelnen Fälle der MCI- und Kontrollpatientengruppen, die jeweils in ihrer Gruppe ein sehr ähnliches Bild an Aktivierung aufzeigten. Somit ist auch der repräsentative Wert der zwar relativ kleinen aber homogenen Gruppen der MCI- und Kontrollpatienten dennoch als hoch einzustufen.

Als Antwort auf unser erstes Untersuchungsziel zeigte sich bei den MCI-Patienten selbst bei hoher Aktivität im Hippocampus ein in seiner räumlichen Ausdehnung signifikant reduziertes Areal von Gehirnaktivität bei Erinnerungs- und Gedächtnisaufgaben, wobei sich dies mit anderen Studien überschneidet, in

denen ebenfalls Patienten mit MCI anhand von Erinnerungsaufgaben getestet wurden. Hier fand z.B. Johnson et al. im Vergleich zu den gesunden Kontrollpatienten ein Fehlen von erhöhter Aktivität im Cingulum posterior bei seinen Patienten und schloss daraus auf dessen funktionale Einschränkung (Johnson et al. 2006).

Eine Studie von Pihlajamäki fand erniedrigte zugleich aber auch erhöhte Aktivitätswerte in den Strukturen des medialen Temporallappen, wobei er die erniedrigten für die Dysfunktion der Gedächtnisleistung verantwortlich machte und die erhöhten als kompensatorisch deutete (Pihlajamäki et al. 2009).

Die Möglichkeit kompensatorischer Aktivitätssteigerungen zeigte sich auch in unserer Untersuchung, da eine Verringerung des (linken) Hippocampusvolumens mit einer erhöhten Hippocampusaktivierung einherging, wobei das Hippocampusvolumen bei MCI-Patienten verringert war. Wir fanden allerdings keine erhöhte Konnektivität des Hippocampus bei unseren MCI-Patienten.

Der Befund einer inversen Korrelation von Hippocampusvolumen und Hippocampusaktivität ist konsistent mit früheren Befunden bei MCI (Dickerson et al. 2005).

Dickerson ging mit seiner Erklärung für die Unterschiede der Aktivierungswerte von Gehirnregionen noch weiter, indem er erniedrigte und erhöhte Aktivität bei Gedächtnisaufgaben in den Bereichen des medialen Temporallappen noch in Beziehung zum Fortschritt der Erkrankung MCI einordnete. So schätzte er die erhöhte Aktivität – ähnlich wie Pihlajamäki – als ineffizienten kompensatorischen Mechanismus ein im frühen Stadium der MCI, der jedoch mit fortschreitender Erkrankung und schwerwiegenderen Gedächtnisdefiziten verloren geht, womit sich die Aktivität der Gehirnstrukturen erniedrigt (Dickerson et al. 2008).

4.2. Die veränderte Konnektivität des Hippocampus bei MCI

Das zweite und zugleich wichtigste Untersuchungsziel der Arbeit war die Überprüfung des Einflusses der funktionellen Konnektivität des Hippocampus auf die Aktivität anderer Gehirnregionen im Vergleich von MCI-Patienten zu HC.

Anstelle von positiven Korrelationen mit dem frontalen, temporalen, occipitalen und parietalen Kortex, dem Kleinhirn, Thalamus und subkortikalen Regionen, wie es bei den Kontrollpatienten der Fall war, waren durch dramatische Reduktion der Konnektivität nur noch eine Einflussnahme auf Teile des prefrontalen Kortex, des anterioren Gyrus cinguli und subcorticale Gehirnregionen im Falle des linken Hippocampus zu erkennen, während im Falle des rechten Hippocampus, überhaupt keine statistisch valide funktionelle Konnektivität zu anderen Gehirnregionen mehr sichtbar wurde.

Weiterhin ergab sich, dass die weit verzweigten rein positiven Aktivierungsfelder bei HC im Falle von MCI-Patienten dann primär negativen Korrelationen gegenüberstanden, das heißt, dass eine erhöhte Hippocampusaktivität mit einer erniedrigten Aktivität in anderen Gehirnbereichen einherging, während bei HC-Probanden das Umgekehrte der Fall war. Folglich korrelierte bei den Kontrollpersonen eine erhöhte Aktivität des Hippocampus mit erhöhter Aktivität in anderen Gehirnregionen.

Wang fand bei einer fMRT-Studie im Ruhezustand bei AD-Patienten nach eigener Bezeichnung ein Diskonnektionsphänomen zwischen anterioren und posterioren Gehirnbereichen, wobei dieses innerhalb einzelner Lappen zunahm (Wang et al. 2006).

Kohärent zu früheren Befunden war auch, dass die Konnektivitäten des Hippocampus zu kortikalen, subkortikalen Regionen und dem Kleinhirn bei Kontrollpersonen, aber nicht bei den erkrankten Patienten auftraten (Allen et al. 2007).

Ursache dieser qualitativen Veränderung in der Assoziation zwischen Hippocampus- und Kortexaktivität bei MCI Patienten könnten bei MCI nur noch fraktioniert vorhandene neuroanatomische Verbindungen sein, die unter Umständen ebenfalls unter den beobachteten Atrophieerscheinungen gelitten haben.

Eine Möglichkeit diese direkten Verbindungsbahnen in vivo zu zeigen, ist das Diffusion-Tensor-Imaging (DTI), bei dem mit der bekannten Technik der MRT ohne Kontrastmittel das Diffusionsverhalten von Wasser dargestellt wird und dadurch Rückschlüsse auf den Verlauf von Nervenbündeln getroffen werden können (Le Bihan et al. 2001).

Mit dieser Methode zeigte sich in einer Studie von Zhang eine signifikant reduzierte fraktionelle Richtungsabhängigkeit der Nervenverbindungen des Cingulums bei AD, die in geringerem Maße auch bei MCI nachweisbar war. Ebenso war sie bei AD im Splenium des Corpus Callosum signifikant vermindert, nicht jedoch bei MCI (Zhang et al. 2007). Hierdurch erhalten wir einen Eindruck von den Auswirkungen von AD und MCI nicht nur auf Gehirnzentren selbst, sondern auch auf deren neuronale Verbindungsbahnen.

Die Atrophie der grauen Substanz scheint jedoch die MCI-abhängige Veränderung teilweise zu medieren, wie die Kombination unserer Ergebnisse der räumlichen Ausbreitung der dem Hippocampus assoziierten neuronalen Netzwerkaktivität und unsere strukturellen Befunde zeigen. Dies unterstreicht die Hypothese der Diskonnektivität des Hippocampus auf neuroanatomischer Ebene von Stoub (Stoub et al. 2006).

Letzteres wird durch unsere Feststellung gestützt, dass bei der HC-Gruppe für eine positive Erinnerungsleistung eine Aktivierung des Hippocampus und durch diesen auch eine ausschließlich positive Aktivierungen im Resthirn von stattenging, woraus man folgern kann, dass dies der physiologische Grundzustand der Gedächtnisleistung ist und primär keine „Umgehungskreisläufe“ feststellbar sind.

Diese Theorie müsste jedoch anhand weiterer Studien und insbesondere durch die diagnostische Möglichkeit DTI untersucht und bewiesen werden.

Scahill versuchte die Atrophie der Gehirnmasse auch noch in einen zeitlichen Zusammenhang mit der MCI- bzw. im späteren Stadium der Alzheimerkrankheit zu setzen und fand heraus, dass zu Beginn der Krankheit vor allem der Temporallappen, dann der mediale Anteil des Parietallappens und schließlich der Frontallappen betroffen waren (Scahill et al. 2002). Dies deckt sich auch mit unseren Ergebnissen, der im fMRT gewonnen Aktivierungsfelder des Gehirns, da diese Regionen bei HC-Patienten noch alle Aktivität zeigten im Gegensatz zu den MCI-Patienten. Passend zu den Erkenntnissen Scahills, der noch im Frühstadium von Alzheimer - also MCI - keine Atrophie im Frontallappen feststellte, zeigen sich auch noch genau in diesem starke Aktivitäten bei den MCI-Patienten, wohingegen im Temporallappen und Parietallappen die Aktivität schon abgenommen hat (siehe hierzu 3.3.3.).

4.3. Das Aktivierungsnetzwerk unter Einbeziehung des Hippocampusvolumens

Die bisherige Diskussion bezog sich lediglich auf die Konnektivität des Hippocampus und seine Aktivität selbst, ohne sie jedoch in Beziehung zu seinem Volumen zu setzen.

Dies scheint jedoch ein wesentlicher Punkt der Funktionalität zu sein, da schon frühere Studien eine Atrophie in den Hippocampi, den Temporallappen und im Gesamtgehirn bei MCI (de Santi et al. 2001, Wolf et al. 2004, Pantel et al. 1998, Pennanen et al. 2004) und AD (Hyman et al. 1984, Laakso et al. 1998, de Santi et al. 2001, Wolf et al. 2004) beobachteten.

Diese neuronale Atrophie, gemessen anhand des Surrogatmarkers der MRT basierten Volumetrie, kann auch nach Meinung von Remy zu einer Veränderung in den atrophierten Gehirnregionen führen (Remy et al. 2005).

Auch bei unseren Probanden zeigte sich eine signifikante Verringerung des Volumens. Hierbei war vor allem der rechte Hippocampus der MCI-Patienten betroffen und in einem weitaus geringeren Umfang der linke Hippocampus.

Unsere Vermutung, dass ein Volumenverlust auch direkt verantwortlich ist für einen Funktions- und insbesondere einen Konnektivitätsverlust, scheint dadurch leicht erklärlich, dass der rechte im Gegensatz zum linken Hippocampus auch noch weniger bzw. in unserem Fall keine statistisch evidente Konnektivität mehr aufbauen kann (siehe 3.3.2.).

Der von uns festgestellte Volumenverlust ging mit einer erhöhten Aktivität des Hippocampus selbst einher, wobei diesen Zusammenhang auch schon Dickerson herausgefunden hatte (Dickerson et al. 2005). Dies bleibt aber natürlich ohne Effekt unter der Annahme, dass von dem Volumenverlust auch die für die Weiterleitung nötigen Verbindungen betroffen sind, wobei dies in weiterführenden Studien untersucht werden muss.

Nicht nur die Atrophie des Hippocampus, sondern auch des medialen Temporallappens gilt schon länger als ein ebenfalls frühes im MRT feststellbares Anzeichen von MCI (Maurer et al. 2007). Hier erwartete auch Remy eine Korrelation zwischen Atrophie und der Veränderung der Funktionalität der Verbindungsbahnen, konnte jedoch keine direkte Korrelation zwischen der Atrophie des medialen Temporallappens in Verbindung mit Aktivitätssteigerungen im Resthirn von Alzheimerpatienten feststellen (Remy et al. 2005). Remy vermutete jedoch ebenfalls, dass funktionelle Veränderungen im direkten Zusammenhang mit strukturellen Veränderungen der Hippocampusregion stehen.

Unsere Studie zeigt, dass unter Einberechnung des Hippocampusvolumenverlustes bei MCI Unterschiede in der funktionellen Konnektivität in einigen

Gehirnbereichen nicht mehr zu beobachten waren, sich also zu normalisieren schienen, wie im Bereich des Gyrus frontalis medianae dexter und des frontalis inferior (siehe Abbildung 13A) und des rechten Hippocampus im Gyrus cingulatus dexter (siehe Abbildung 13B). Es handelt sich hierbei um eine Annäherung an die Verhältnisse, wie sie bei der funktionellen Konnektivität bei HC bestehen und anscheinend bei den gesunden Patienten zu einer korrekten Gedächtnisfunktion beitragen. Daraus ergibt sich die Bedeutung eines Volumenverlustes bzw. Verlust von strukturellen Verbindungen und seine Auswirkungen auf die Konnektivität.

Volumeneinflüsse anderer wichtiger Strukturen für die Gedächtnisfunktion konnten wir in unserer Studie vorerst nicht mit einbeziehen, was aber in zukünftigen Studien zu untersuchen wäre, da Gehirnatrophie zwar schon zu Beginn der alzhaimerschen Erkrankung im Hippocampus auftritt, jedoch auch andere kortikale Regionen bereits im MCI-Stadium erfasst (Chetelat et al. 2003). In der HC Gruppe traten hingegen keine weiteren Gehirnregionen nach der Einberechnung der Kovariate Volumen in Erscheinung, was in Kombination mit den Ergebnissen bei den MCI Patienten auf eine MCI spezifische Konnektivitätsveränderung in Assoziation mit erhöhter Hippocampusatrophie hindeutet.

Hierbei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass ein Faktor wie Volumen nicht allein ausschlaggebend sein kann, da natürlich auch die Qualität der Materie in diesem Raum berücksichtigt werden muss. Unterschiedliche Individuen kommen natürlich auch mit unterschiedlichen Volumina zurecht, solange die notwendigen Verbindungsbahnen erhalten sind, um ein funktionierendes Netzwerk aufzubauen, was bei den gesunden Kontrollpatienten der Fall ist. Ein Problem tritt erst auf, sobald zusätzliche Atrophie Verbindungen und Funktionen einschränkt. Ob Atrophie oder ob bereits primär kleineres Volumen vorliegt, ist auf einzelne Personen bezogen schwer feststellbar bzw. nicht evident, jedoch durchaus nachvollziehbar bei dem erheblich kleineren

Volumen der Gruppe MCI, bei der sich eindeutig Defizite in der Funktionalität ergaben. Eine derartige Fragestellung ließe sich nur klären, wenn schon frühere Aufnahmen der Gehirns der Patienten vorlägen, bzw. das Kollektiv der Kontrollpersonen und der Patienten deutlich erhöht werden würde, um so eine noch signifikantere Aussage treffen zu können. Schon frühere Studien zeigten bei fMRT, die Abhängigkeit vom Volumen der grauen Substanz und regionsspezifischer positiver oder negativer Aktivierung bei AD (Remy et al. 2005) und bei MCI (Teipel et al. 2007).

4.4. Verbindungen des Hippocampus nachgewiesen durch fMRT und klinischer Anatomie

Schon 1984 entdeckte Hyman zelluläre pathologische Veränderungen des Subiculus, des Hippocampus und der II und IV Ebene des entorhinalen Kortex, wobei die befallenen Strukturen spezifisch für die Interaktion des Hippocampus mit anderen Gehirnstrukturen wie dem basalen frontalen Kortex, dem Thalamus, dem Hypothalamus und anderen mit dem Gedächtnis assoziierten Regionen wichtig waren. Dies führte nach Hymans Meinung zu einer Isolation des Hippocampus von In- und Output und so zum Erliegen der Gedächtnisfunktion (Hyman et al. 1984).

Eine Bestätigung unserer Ergebnisse der Konnektivität des Hippocampus, die auf Rückschlüssen aus dem fMRT beruhen, werden durch weitere post-mortem Studien gestützt, da hier klinisch bzw. anatomisch ebenfalls Verbindungen des Hippocampus mit dem prefrontalen Kortex (Petrides et al. 1999), dem Precuneus (Thierry et al. 2000) und dem Kleinhirn über das Subiculum nachgewiesen werden konnten. Dies zeigt wiederum die Genauigkeit der in der Arbeit angewendeten Methodik, und verweist dadurch auch auf die Wertigkeit der gewonnenen Ergebnisse.

Aber der Hippocampus alleine scheint nicht der einzige Knotenpunkt dieses Netzwerkes zu sein, sondern die einzelnen Strukturen unterhalten auch separat zueinander eigene Verbindungen, die die Gedächtnisfunktion unterstützen könnten. Hierzu zählen die Verbindungsbahnen des Kleinhirns mit dem prefrontalen Kortex (Middleton et al. 2001), dem Cingulum, parietalen, superior temporalen und occipitalen Regionen (Brodal et al. 1987). Der Precuneus unterhält Verbindung, neben denen zum Hippocampus, zum anterioren und posterioren Gyrus cinguli, dem dorsolateralen prefrontalen Kortex und dem Thalamus (Cavanna et al. 2006).

Sie unterstreichen jedoch klar, dass es sich bei der Gedächtnisbildung keinesfalls um eine rein lineare Funktion handelt, sondern auch Kollateralkreisläufe möglich scheinen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit über das Krankheitsbild MCI, einer Vorstufe der Alzheimer Demenz, lässt die wichtige Position des Hippocampus im Gesamtnetzwerk erkennen. In der Studie ist es gelungen, anhand von Magnet-Resonanz-Tomographie und funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie strukturelle und funktionelle Befunde von MCI-Patienten und Kontrollpatienten zu korrelieren und dadurch die Funktion des Gedächtnisnetzwerkes besser zu verstehen.

Die Resultate unserer Untersuchungen lassen klar erkennen, dass der Hippocampus die Funktion einer Schaltstelle in einem weiträumigen neuronalen Netzwerk einnimmt, die für eine erfolgreiche Gedächtnisfunktion unabdingbar erscheint.

Bei MCI-Patienten mit reduzierter Erinnerungsleistung zeigte sich in unserer Studie eine reduzierte räumliche Ausdehnung, d.h. die zahlreichen

Verbindungen, die der Hippocampus zur Aktivierung anderer Gehirnareale nutzt, sind nicht mehr intakt.

Des Weiteren hat sich ein Einfluss des Hippocampusvolumens auf seine Aktivität und seine funktionellen Verbindungen gezeigt, woraus sich auch in der logischen Schlussfolge weitreichende Veränderungen auf das gesamte kortikale Gedächtnisnetzwerk ergeben, denn nur bei erkrankten, nicht aber bei gesunden Patienten, erfolgte auf die Einbeziehung des Volumens auch eine Veränderung der Konnektivität.

Ob die inverse Korrelation von Hippocampusaktivität gegenüber dem kortikalen Rumpfnetzwerken somit eine erhöhte kompensatorische Aktivität in den verbleibenden Teilen des Netzwerks bedeutet oder eine Deaktivierung des - aufgrund von Atrophie - gestörten Grundnetzwerkes für die Funktion des Gedächtnisses notwendig ist, muss noch in weiteren Studien genauer beleuchtet werden.

Um weitere aussagekräftige Daten zu erheben, wird es nötig sein fMRT-Studien anzufertigen, die sich nicht nur mit der Anfertigung von Masken des Hippocampus und der alleinigen Korrelation des gesamten Netzwerkes aus seiner Sicht beschäftigen, sondern, dass ebenfalls die hier gefundenen und als wichtig zu erachtenden Strukturen des Kortex mit in die Untersuchungen einbezogen werden, und so eine multifaktoriellere Analyse ermöglichen.

Durch die Nutzung des DTI könnten hierbei genauere Kenntnisse über neuronale Verbindungsbahnen und kausale Zusammenhänge erfasst werden und so Modelle für weitere Forschungsprojekte eröffnen die sich nicht nur auf funktionelle, sondern auch effektive Konnektivität beziehen.

6. Literaturverzeichnis:

1. Aggleton J. P., Brown M. W., 2006. Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. Trends Cogn Sci
2. Allen G., Barnard H., McColl R., 2007. Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. Arch Neuro
3. Alzheimer Krankheit. <http://de.wikipedia.org/wiki/Alzheimer-Krankheit>. Aufgerufen am 20.08.2007
4. Alzheimer presenil onset.jpg.
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a7/Alzheimer_dementia_%283%29_presenile_onset.jpg. Aufgerufen am 27.12.2007
5. Berlitz P., 2001. Basiswissen Neurologie, 4. korrigierte und aktualisierte Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg
6. Berlitz P., 2006. Memorix Neurologie, 4. aktualisierte und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
7. Bokde A. L., Lopez-Bayo P., Meindl T., Pechler S., Born C., Faltraco, F., Teipel S. J., Möller H. J., Hampel H., 2006. Functional connectivity of the fusiform gyrus during a face-matching task in subjects with mild cognitive impairment. Brain 129 (5)
8. Brodal P., 1978. The corticopontine projection in the rhesus monkey. Origin and principles of organization. Brain 101(2)
9. Buchel C., Coull J. T., Friston K. J., 1999. The predictive value of changes in effective connectivity for human learning. Science 283
10. Bühl A., 2006. SPSS 14 Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Pearson Studium 10. Auflage
11. Busse A., Bischof J., Riedel-Heller S. G., Angermeyer M. C., 2003. Subclassification for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. Psychological Medicine 33

12. Cabeza R., Nyberg L., 2000. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 12(1)
13. Cavanna A. E., Trimble M. R., 2006. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129(3)
14. Celone K. A., Calhoun V. D., Dickerson B. C., Atri A., Chua E. F., Miller S. L., DePeau K., Rentz D. M., Selkoe D. J., Blacker D., Albert M. S., Sperling R. A., 2006. Alterations in Memory Networks in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: An Independent Component Analysis. *J Neurosci* 26(40)
15. Chertkow H., 2002. Mild cognitive impairment. *Current Opinion in Neurology* 15
16. Chetelat G., Baron J. C., 2003. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 18(2)
17. Chetelat G., Desgranges B., De La Sayette V., Viader F., Eustache F., Baron J. C., 2002. Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 13(15)
18. Collie A., Maruff P., 2000. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev* 24
19. Cox R. W., 1996. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res*
20. Cummings J. L., 2003. Neuropsychiatric symptoms. In: *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*, Petersen R. C., ed. New York: Oxford University Press Inc
21. De Santi S., de Leon M. J., Rusinek H., Convit A., Tarshish C. Y., Roche A., Tsui W. H., Kandil E., Boppana M., Daisley K., Wang G. J., Schlyer D., Fowler J., 2001. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 22

22. Desgranges B., Baron J. C., de la Sayette V., Petit-Taboue M. C., Benali K., Landeau B., Lechevalier B., Eustache F., 1998. The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain*
23. Dickerson B. C., Salat D. H., Bates J. F., Atiya M., Killiany R. J., Greve D. N., Dale A. M., Stern C. E., Blacker D., Albert M. S., Sperling R. A., 2004. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 56(1)
24. Dickerson B. C., Salat D. H., Greve D. N., Chua E. F., Rand-Giovannetti E., Rentz D. M., Bertram L., Mullin K., Tanzi R. E., Blacker D., Albert M. S., Sperling R. A., 2005. Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology* 65
25. Dickerson B. C., Sperling R. A., 2008. Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia* 46(6)
26. Dörnte J., 2007. Intrakranielle Volumenänderung im MRT und neuropsychologische Veränderungen bei Patienten mit MCI. Dissertation Georg-August-Universität Göttingen
<http://webdoc.sub.gwdg.de/diss/2007/doernte/doernte.pdf>.
Aufgerufen am 20.12.2007
27. Förstl H., Hentschel F., Sattel H., Geiger-Kabisch C., Besthorn C., Czech C., Monning U., Beyreuther K., 1995. Age-associated memory impairment and early Alzheimer's disease. Only time will tell the difference. *Arzneimittelforschung* 45(3A)
28. Förstl H., Schweiger H.-D., 2007. Demenz Grundlagen - Diagnostik - Formen. GOVI-Verlag: Schriftreihe der Bayerischen Landesapothekerkammer – Heft 74 München

29. Folstein M. F., S.E. & McHugh P. R., 1975. Mini-mental-state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12
30. Friston K. J., 1995. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum. Brain Mapp.* 2
31. Gomez-Isla T., Price J. L., McKeel D. W. Jr., Morris J. C., Growdon J. H., Hyman B. T., 1996. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci*
32. Greicius M. D., Krasnow B., Reiss A. L., Menon V., 2003. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(1)
33. Grosser S., Hemkendreis C., Hell B., Hauptmann G., Dorkenwald P., 1998. Synonymwörterbuch – Sinnverwandte Wörter. Bertelsmann Lexikon Verlag GmbH, Gütersloh
34. Gurland B. J., Dean L., Copeland B., Gurland B., Golden R., 1982. Criteria for Diagnosis of dementia in the community elderly. *Gerontologist* 22
35. Hampel H., Padeberg F., Möller H.-J., 2003. Alzheimer-Demenz: Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
36. Haxby J. V., Grady C. L., Koss E., Horwitz B., Heston L., Schapiro M., Friedland R. P. & Rapoport S. I., 1990. Longitudinal study of cerebral metabolic asymmetries and associated neurophysiological patterns in early dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 47
37. Hayes D. L., Holmes, D. R. J. & Gray, J. E., 1987. Effect of 1.5 tesla nuclear magnetic resonance imaging scanner on implanted permanent pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 10
38. Henderson A. S., Huppert F. A., 1984. The problem of mild dementia. *Psychological Medicine* 14

39. Hermeneit S. C., 2006. Krankheitsverlauf und Prädiktoren der „Mild Cognitive Impairment“. Dissertation Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau
<http://www.freidok.unifreiburg.de/volltexte/2951/pdf/DissertationMCI.pdf>
f. Aufgerufen am 14.08.2007
40. Hughes C. P., Berg L., Danzinger W., Coben L. A., Martin R. L., 1982. A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry* 140
41. Hyman B. T., v. Hoesen G. W., Damasio A. R., Barnes C. L., 1984. Alzheimers disease: Cell-specific Pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 225
42. Ibanez V., Pietrini P., Alexander G. E., Furey M. L., Teichberg D., Rajapakse J. C., Rapoport S. I., Schapiro M. B. & Horwitz B., 1998. Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer`s disease. *Neurologie* 50
43. Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel, 2000. Leichte kognitive Störungen – Definition, Früherkennung und Frühbehandlung. Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel, Symposium, Karlsruhe 19.02.1999
44. Jack C. R., Jr., Petersen R. C., Xu Y. C., O'Brien P. C., Smith G. E., Ivnik R. J., Boeve B. F., Tangalos E. G., Kokmen E., 2000. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 55(4)
45. Jack C. R., Jr., Petersen R.C., Xu Y. C., O'Brien P. C., Smith G. E., Ivnik R. J., Boeve B. F., Waring S. C., Tangalos E. G., Kokmen E., 1999. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 52(7)
46. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S., 2002. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 17(2)

47. Johnson S. C., Schmitz T. W., Moritz C. H., Meyerand M. E., Rowley H. A., Alexander A. L., Hansen K. W., Gleason C. E., Carlsson C. M., Ries M. L., Asthana S., Chen K., Reiman E. M., Alexander G. E., 2006. Activation of brain regions vulnerable to Alzheimer's disease: the effect of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 27(11)
48. Kainz et al., 2007. Depression.
http://www.psychiater.at/demenz//mild_cognitive_impairment.html.
Aufgerufen am 20.12.2007
49. Kang J., Lemaire H. B., Unterbeck A., Salbaum M., Masters C. L., Grzeschik K. H., Multhaup G., Beyreuther K., Müller-Hill B., 1987. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4protein resembles a cell-62. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal* 86 surface receptor. *Nature* 325
50. Kantarci K., Jack C. R., Jr., 2003. Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am* 13(2)
51. Karenberg A., Förstl H., 2008. Geschichte der Demenz und ihrer Behandlung.
http://www2.psykl.med.tum.de/geschichte_history/karenberg_demenzen.html. Aufgerufen am 25.12.2007
52. Karnath H.-O., Thier P., 2003. Neuropsychologie. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
53. Kern A. O., Kupsch S., 2000. Sozioökonomische Bedeutung der Demenz und leichter kognitiver Störungen – Symposium Karlsruhe 19. März 1999. in: Leichte kognitive Störungen – Definition, Früherkennung und Frühbehandlung. Institut für Gesundheits-System-Forschung, Kiel 2000
54. Killany R. J., Gomez-Isla T., Moss M., Kikinis R., Sandor T., Jolesz F., Tanzi R., Jones K., Hyman B. T., Albert M. S., 2000. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 47(4)

55. Kircher T. T., Weis S., Freymann K., Erb M., Jessen F., Grodd W., Heun R., Leube D.T., 2007. Hippocampal activation in patients with mild cognitive impairment is necessary for successful memory encoding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(8)
56. Klaas E. S., 2003. Untersuchungen zur funktionellen Konnektivität des Gehirns. Dissertation Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
57. Klett E., Roy D., 1970. Langenscheidts Taschenwörterbuch – Der Englischen und Deutschen Sprache. Langenscheidt Berlin – München – Wien – Zürich, 6. Neubearbeitung 1970
58. Kral V.A., 1962. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal* 86 surface receptor. *Nature* 325
59. Krasuki J. S., Alexander G. E., Horwitz B., 1998. Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer`s disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biological Psychiatry* 43
60. Kumar A., Schapiro M. B., Grady C., Haxby J. V., Wagner E., Salerno J. A., Friedland R. P., Rapoport S. I., 1991. High resolution PET studies in Alzheimer`s disease. *Neuropsychopharmacol* 4
61. Kurz A., Diehl J., Riemenschneider M., Perneczky R., Lautenschlager N., 2004. Leichte Kognitive Störung – Fragen zu Definition, Diagnose, Prognose und Therapie. *Der Nervenarzt* 2004, Springerverlag
62. Laakso M. P., Soininen H., Partanen K., Lehtovirta M., Hallikainen M., Hänninen T., Helkela E. L., Vainio P., Riekinnen P. J., 1998. MRI of the Hippocampus in Alzheimer`s disease: Sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging* 19(1)
63. Larrieu A., Letenneur L., Orgogozo J. M., Fabrigoule C., Amieva H., Le Carret N., Barberger-Gateau B., Dartigues J. F., 2002. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurologie* 59

64. Lautenbacher S., Gauggel S., 2004. Neuropsychologie psychischer Störungen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg
65. Lautenschlager N. T., 2002. Von der leichten kognitiven Störung zur Alzheimer-Krankheit. Diagnostische Schwierigkeiten und therapeutische Überlegungen. Psycho 28
66. Le Bihan D., Mangin F., Poupon C., Clark C. A., Pappata S., Molko N., Chabriet H., 2001. Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 13
67. Levy R., 1994. Aging-Associated Cognitive Decline. International Psychogeriatrics Vol. 6, No. 1
68. LMU-München. Promotion zum Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.) an der Medizinischen Fakultät der LMU München.
<http://www.med.uni-muenchen.de/promotion/zahnmedizin/index.html>.
Aufgerufen am 13.08.2007
69. Markowitsch H. J., 2002. Dem Gedächtnis auf der Spur: Vom Erinnern und Vergessen. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft und PRIMUS-Verlag
70. Maurer K., 2007. Ohne CT oder MRT geht heute in der Demenz-Diagnostik nichts mehr. Ärzte Zeitung Verlags GmbH
71. Mayo clinic staff, 2006. Mild cognitive impairment.
<http://www.mayoclinic.com/health/mild-cognitive-impairment/DS00553>.
Aufgerufen 18.08.2007
72. Middleton F. A., Strick P. L., 2001. Cerebellar Projections to the Prefrontal Cortex of the Primate. J. Neurosci. 21(2)
73. Mielke R., Kessler J., Szekely B., Herholz K., Wienhard K., Heiss W. D., 1998. Normal and pathological aging – findings of positron-emission tomography. J. Neural. Transm. 105
74. Milham S. J., 1982. Mortality from leukemia in workers exposed to electrical and magnetic fields. N. Engl. J. Med. 307, 249

75. Müller T., 2007. Neue Wege gegen das Amyloid im Hirn. *Ärztezeitung*
76. Netter F. H., 2000. Atlas der Anatomie des Menschen, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 99, 100, 104, 106
77. Oxford University, 2008. FMRIB Software Library.
<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl/downloading.html>. Aufgerufen am 04.01.2008
78. Pantel J., Schröder J., Essig M., Jauss M., Schneider G., Eysenbach K., v. Kummer R., Baudendistel K., Schad L. R., Knopp M. V., 1998. In vivo quantification of brain volumes in subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9
79. Pennanen C., Kivipenko M., Tuomainen S., Hartikainen P., Hänninen T., Laakso M. P., Hallikainen M., Vanhanen M., Nissinen A., Helkala E. L., Vainio P., Vanninen R., Partanen K., Soininen H., 2004. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging* 25
80. Petersen R. C., Doody R., Kurz A., Mohs R. C., Morris J. C., Rabins P. V., Ritchie K., Rosser M., Thal L., Winblad B., 2001. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology* 58
81. Petersen R. C., Smith G. E., Waring S. C., Ivnik R. J., Tangalos E. G., Kokmen E., 1999. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56(3)
82. Petersen R. C., Jack C. R., Jr., Xu Y. C., Xu Y.-C., Waring S. C., O'Brien P. C., Smith G. E., Ivnik R. J., Tangalos E. G., Boeve B. F., Kokmen E., 2000. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology* 54
83. Peterson R.J., 2004. MCI as a useful clinical concept. *Geriatric Times*.
<http://www.cmellc.com/geriatrictimes/g040215.html>. Aufgerufen am 16.08.2007

84. Petrides M., Pandya D. N., 1999. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci* 11(3)
85. Pihlajamäki M., Jauhiainen A. M., Soininen H., 2009. Structural and functional MRI in mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res* 6(2)
86. Pruessner J. C., Li L. M., Serles W., Collins D. L., Kabani N., Lupien S., Evans A. C., 2000. Volumetry of Hippocampus and Amygdala with High-resolution MRI and Three-dimensional Analysis Software: Minimizing the Discrepancies between Laboratories. *Oxford University Press* 10(4)
87. PubMed Home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. Aufgerufen am 15.03.2006
88. Reisberg B., Ferris S. H., De Leon M. J., Crook T., 1982. The Global Deterioration Scale for Assessment of primary degenerative dementia . *American Journal of Psychiatry* 139
89. Remy F., Mirrashed F., Campbell B., Richter W., 2005. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *Neuroimage* 25(1)
90. Scahill R. I., Schott J. M., Stevens J. M., Rossor M. N., Fox N. C., 2002. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences*
91. Schmidtke K., 2007. Krankheitsverlauf und Prädiktoren der "Mild Cognitive Impairment" (MCI). <http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/2951/>. Aufgerufen am 28.12.2007
92. Schneider F., Fink G. R., 2007. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg
93. Scoville W. B., Milner B., 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 20

94. Sliwinski M., Lipton R., Buschke H., Wasylshyn C., 2003. Optimizing cognitive test norms for detection. In: Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease, Petersen R. C., ed. New York: Oxford University Press Inc
95. Stoub T. R., de Toledo-Morrell L., Stebbins G. T., Leurgans S., Bennett D. A., Shah R. C., 2006. Hippocampal disconnection contributes to memory dysfunction in individuals at risk for Alzheimer's disease. Proceedings of the National Academy of Sciences
96. Talaraich J., Tournoux P., 1988. Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme Medical
97. Teipel S. J., 2000. Quantifizierung regionaler Corpus-callosum-Atrophie bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer Typ im Vergleich zu gesunden älteren Kontrollpersonen: ein In-vivo-Modell zur Erfassung neocortikalen Neuronenverlustes. Dissertation Ludwig-Maximilians-Universität München
98. Teipel S. J., Bokde A. L., Born C., Meindl T., Reiser M., Möller H.-J., Hampel H., 2007. Morphological substrate of face matching in healthy ageing and mild cognitive impairment: a combined MRI-fMRI study. Brain 130(Pt 7)
99. Thierry A. M., Gioanni Y., Dégénétais E., Glowinski J., 2000. Hippocampo-prefrontal cortex pathway: Anatomical and electrophysiological characteristics. Hippocampus 10(4)
100. Thöne-Otto A., Markowitsch H. J., 2004. Gedächtnisstörungen nach Hirnschäden. Hogrefe-Verlag GmbH&Co KG
101. Tulving E., Habib R., Nyberg L., Lepage L., McIntosh A. R., 1999. Positron emission tomography correlations in and beyond medial temporal lobes. Hippocampus 9(1)
102. Uhlenbrock D., Forsting M., 2006. MRT und MRA des Kopfes: Indikationsstellung - Wahl der Untersuchungsparameter -

- Befundinterpretation. 2. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
103. Universität Bielefeld, 2006. Auswirkungen demografischer Alterung und Gesundheitspolitik. http://www.uni-bielefeld.de/gesundhw/ag8/arbeitsgebiete/2_auswirkungen.html. Aufgerufen am 16.08.2007
 104. Wang K., Liang M., Wang L., Tian L., Zhang X., Li K., Jiang T., 2006. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: A resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp* 28(10)
 105. Welsh K. A., Butters N., Mohs R. C., et al., 1994. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology* 44(4)
 106. Wikswo J. P., Barach J. P., 1980. An estimate of the steady magnetic field strength required to influence nerve conduction. *IEEE Trans. Biomed. Eng* 27
 107. Wolf H., Hensel A., Kruggel F., Riedel-Heller S., Arendt T., Wahlund L. O., Gertz H. J., 2004. Structural correlates of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 25
 108. Xu J., Kobayashi S., Yamaguchi S., Iijima K. I., Okada K., Yamashita K., 2000. Gender effects on age-related changes in Brain Structure. *Am J Neuroradiol* 21
 109. Zaudig M., Mittelhammer J., Hiller W., 1990. SIDAM-Strukturiertes Interview für die Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt - Demenz und Demenz anderer Ätiologie nach DSM-III-R und ICD-10. Logomed Verlag F. Höpker, München
 110. Zaudig M., 1995. Demenz und „leichte kognitive Beeinträchtigung“ im Alter: Diagnostik, Früherkennung und Therapie. Huber 1.Auflage
 111. Zhang Y., Schuff N., Jahng G. H., Bayne W., Mori S., Schad L., Mueller S., Du A. T., Kramer J. H., Yaffe K., Chui H., Jagust W. J., Miller B. L.,

- Weiner M.W., 2007. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology* 68
112. Zhou Y., Dougherty J. H. Jr., Hubner K. F., Bai B., Cannon R. L., Hutson R. K., 2008. Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 4 (4)

7. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

3D	= dreidimensional
AD	= Alzheimer-Demenz
AFNI	= Analysis of Funtional Neuroimages
ANCOVA	= Analysis of Covariance
BA	= Brodmann Area
BET	= Brain extraction tools
BOLD	= Blood Oxygenation Level Dependency
bzgl.	= bezüglich
bzw.	= beziehungsweise
CA	= Cornus Ammonis
ca.	= circa
CERAD	= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
DTI	= Diffusion Tensor Imaging
EEG	= Elektroenzephalogramm
EKG	= Elektrokardiogramm
EPI	= Echo Planar Imaging
FID	= Free Induction Decay
FLIRT	= FMRIB's Linear Image Registration Tool
fMRT	= Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	= Field Of View
FSL	= Fluid Science Laboratory
HC	= Healthy Controls
HDL	= High Density Lipoprotein
HIV	= Humanes Immundefizienz Virus
LKS	= Leichte Kognitive Störung
MCI	= Mild Cognitive Impairment
MINC	= Medical Imaging NetCDF

MMSE	= Mini-Mental-State-Examination
MPRAGE	= Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	= Magnetresonanztomographie
M _z	= Längsmagnetisierung
M _{xy}	= Querrichtung
NA	= Not Applicable
PD	= Protonendichte
PET	= Positronenemissionstomographie
SD	= Standardabweichung
SPM2	= Statistical Parametric Mapping
s.o.	= siehe oben
TE	= Echozeit
TR	= Repetitionszeit
VDRL	= Venereal Disease Research Laboratory
ω_0	= Larmor-Frequenz
z.B.	= zum Beispiel

8. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1:	Alzheimerplaques
Abbildung 1:	Hippocampustopographie
Abbildung 2:	Untersuchungsziele
Abbildung 3:	Protonen im Magnetfeld 1
Abbildung 4:	Protonen im Magnetfeld 2
Abbildung 5:	Messparameter
Abbildung 6:	Aktivierung bei MCI-Patienten bei korrekter Erinnerung
Abbildung 7:	Aktivierung bei HC-Patienten bei korrekter Erinnerung

- Abbildung 8: Vergleich der Aktivierung zwischen MCI und HC bei Erinnerung
- Abbildung 9: Konnektivitätsanalyse des Hippocampus der Kontrollpatienten
- Abbildung 10: Funktionelle Konnektivitätsanalyse des linken Hippocampus bei MCI
- Abbildung 11: Vergleich der funktionellen Hippocampuskonnektivität mit einem Peakvoxel im Precuneus links HC- rechts MCI-Patienten
- Abbildung 12A: Linke Hippocampuskonnektivität im Vergleich HC zu MCI
- Abbildung 12B: Rechte Hippocampuskonnektivität im Vergleich HC zu MCI
- Abbildung 13A: Angleichung der Hippocampuskonnektivität zwischen HC und MCI unter Volumenkorrektur
Im Vergleich zum linken Hippocampus
- 13B: Im Vergleich zum rechten Hippocampus

9. Verzeichnis der Tabellen

- Tabelle 1 Prävalenz der Demenz nach Altersgruppen
- Tabelle 2 Kriterien der MCI nach Peterson et al.
- Tabelle 3: Leistung der HC- und MCI-Patienten im CERAD-Test
- Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Patienten und Kontrollpersonen
- Tabelle 5: Gehirnregionen mit erhöhter Aktivität bei Erinnerung im Vergleich von HC zu MCI
- Tabelle 6A: Gehirnregionen mit erhöhter Konnektivität zum linken Hippocampus im Vergleich von HC zu MCI
- Tabelle 6B: Gehirnregionen mit erhöhter Konnektivität zum rechten Hippocampus im Vergleich von HC zu MCI

10. Danksagung

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern der Station D2 der psychiatrischen Klinik und Polyklinik der Ludwig- Maximilians- Universität München.

Auch den Patienten und gesunden Kontrollpersonen gebührt Dank für ihre freiwillige Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie.

Besonderen Dank schulde ich meinen Betreuern Herrn Dr. Michael Ewers und Dr. Arun Bokde für meine direkte Betreuung und Unterstützung bei der Datengewinnung und Auswertung.

Dank auch an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Harald Hampel, der die Verantwortung und Leitung dieser Forschungsarbeit und Patientenuntersuchung inne hatte und mir dadurch ermöglichte die vorliegenden Ergebnisse zu gewinnen und auszuwerten.

11. Lebenslauf

Bastian Magnus Bail



Persönliche Daten

Kontakt: ---

Tel.: ---

Mobil: ---

Email: ---

Zur Person: Geboren 23.08.1983 in 82467 Garmisch-Partenkirchen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Eltern: Dr. med. dent. Günther Bail
MA. phil. Birgit Bail, Kunsthistorikerin,
Restauratorin, wohnhaft in Garmisch-
Partenkirchen
Geschwister: Nina-Maria Bail, BWL-Studentin

Schule

1989- 1993 Grundschole Grainau
1993- 2002 Werdenfels-Gymnasium in Garmisch-Partenkirchen
Abschluss: Abitur
Note 1,3

Studium

SS 2003- SS 2008 Studium der Zahnmedizin an der LMU München
Vorphysikum März 2004
Note: 1,33
Physikum Oktober 2005
Note: 1,75
Staatsexamen Februar bis August 2008
Note: 1,3

Beruf/Bundeswehr

Juli 2002- Juni 2019 Sanitätsoffizierslaufbahn bei der Bundeswehr
2002 „Fluthelferauszeichnung“ für Bw-Einsatz beim Oder-Hochwasser
 „Medaille des Kommandeurs“
2003 Auszeichnung als Delegationsmitglied der Bw in Polen
2005 Auszeichnung als Delegationsmitglied der Bw in Frankreich
2006 Einmonatiges Praktikum in der Fachzahnarztlehrgruppe der
 Sanitätsakademie der Bundeswehr
2008 Beförderung zum Stabszahnarzt und Aufnahme der zahnärztlichen
 Tätigkeit bei der Bundeswehr

Sprachen

Englisch: Gute Kenntnisse
Französisch: Schulkenntnisse
Italienisch: Grundkenntnisse
Latein: Großes Latinum